
MEDICAL SCHOOL
LIBRARY
SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS



ZEITSCHRIFT

FÜR

KLINISCHE MEDICIN.

HERAUSGEGEBEN

VON

DR. E. von LEYDEN, Professor der 1. med. Klinik
DR. F. KRAUS, Professor der 2. med. Klinik
DR. H. SENATOR, Professor der 3. med. Klinik
IN BERLIN,

DR. W. von LEUBE, Professor der med. Klinik in Würzburg,
DR. B. NAUNYN, em. Professor der med. Klinik in Strassburg.

DR. H. NOTHNAGEL, Professor der 1. med. Klinik
DR. E. NEUSSER, Professor der 2. med. Klinik
DR. L. von SCHROETTER, Professor der 3. med. Klinik
IN WIEN.

REDIGIRT VON

E. von LEYDEN und G. KLEMPERER

IN BERLIN.

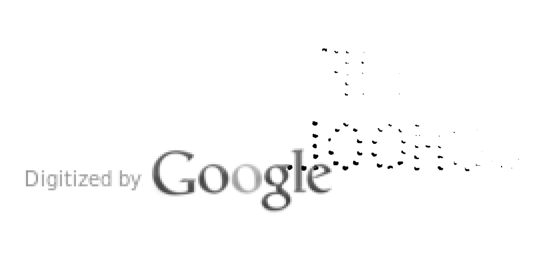
Sechsundfünfzigster Band.

Mit 1 Tafel und Abbildungen im Text.

BERLIN 1905.

VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.

NW., UNTER DEN LINDEN 68.



Inhalt.

Seite

(Festschrift Herrn Geheimrath Prof. Dr. Naunyn gewidmet.)

II. Theil.





I.

Aus der physikalisch-chemischen Abtheilung (Prof. Bredig) des chemischen Universitätslaboratoriums Heidelberg.

Die Katalase der Milch.

Von

Dr. **Emil Reiss.**

(Volontärassistent an der Strassburger medicinischen Klinik im Sommer-Semester 1901.)

Als Katalase [Loew (24)] oder Superoxydase [Raudnitz (36)] wird ein Ferment bezeichnet, das die Fähigkeit besitzt, Wasserstoffsuperoxyd in Wasser und Sauerstoff zu zerlegen. [Zur Eintheilung der Oxydasen vgl. Neumann-Wender (29)]. Im folgenden soll der Name Katalase gebraucht werden, weil einem anderen Ferment (das im Gegentheil den Sauerstoff des Wasserstoffsuperoxyds activirt) bereits der Name Peroxydase gegeben ist. Die Bezeichnung Superoxydase könnte daher leicht zu Verwechslungen führen.

Wie die Katalase fast keiner pflanzlichen Zelle fehlt, so ist sie auch im Thierreich ausserordentlich verbreitet. Thénard, der Entdecker (1) des Wasserstoffsuperoxyds, fand bereits im Jahre 1819, dass frisch hergestellter Blutfaserstoff, klein geschnittenes und gut gewaschenes Gewebe von Lungen, Nieren, Milz, ferner auch die Haut und die Venenwandungen in ganz ähnlicher Weise wie Edelmetalle Wasserstoffsuperoxyd zersetzen (2). Schoenbein fand, dass Blutkörperchen, menschlicher Speichel, Nasenschleim, frischer und getrockneter Kälbermagen, die Harnblase des Schweines u. s. w. (5, S. 329) die gleiche Wirkung haben, ferner alle von ihm untersuchten Fermente (5, S. 325 ff). Liebermann (33) fand von thierischen blutarmen Geweben die wässrigen Auszüge von Fettgewebe (Speck, Gekrösefett vom Schweine, Rinde) am stärksten, aber auch Gehirn, Glaskörper und Knorpel noch katalytisch auf Wasserstoffsuperoxyd wirksam.

Die Katalase der Milch scheint als erster Babcock (34) nachgewiesen zu haben, den ich nach Siegfeld (38) citiren muss, da mir das Original leider unzugänglich ist. Raudnitz (35) hat dann bei zahlreichen Milchsorten besonders bei Frauen- und Kuhmilch, die Zersetzung von Wasserstoffsuperoxyd studirt, ferner auch Jolles (39).



Faitelowitz (40) fand gelegentlich von Untersuchungen über die chemische Kinetik der Milchkatalase, dass der Rahm stärker katalytisch wirkt, als die Magermilch.

Die wasserstoffsuperoxydzersetzende Kraft der untersuchten Stoffe wurde bereits von Thénard (3) im Wesen richtig als Contactwirkung erkannt. Später hat hierfür Berzelius (4) den Begriff der Katalyse aufgestellt. Doch wurde sie Anfangs mit anderen katalytischen Wirkungen zusammengeworfen. Schoenbein, der den Vorgang als „das Urbild aller Gährungen" betrachtete (5, S. 535), glaubte sogar die Deutung, die er ihm gab, auf sämmtliche katalytische Erscheinungen ausdehnen zu dürfen. Ja er hielt den Vorgang für eine allen Fermenten zukommende Eigenschaft. Letztere Annahme wurde von Jacobson (10) widerlegt, der für Emulsin, Pancreatin und Diastase den Nachweis erbrachte, dass der Verlust des Vermögens Wasserstoffsuperoxyd zu katalysiren, durchaus nicht den Verlust der specifischen Fermentwirkung bedingt. Raudnitz (35) konnte in der Milch den Guajaktinktur bläuenden Körper von dem Wasserstoffsuperoxyd zersetzenden trennen. Senter (30) hat dann die „Haemase" des Blutes in wässriger Lösung isolirt. Loew (24) konnte aus Tabakblättern eine in Wasser lösliche und eine unlösliche Katalase von anderen Enzymen getrennt erhalten.

Wenn so der Nachweis geführt ist, dass die wasserstoffsuperoxydzersetzende Wirkung organischer Stoffe mit deren anderweitiger Fermentwirkung nich tnothwendig zusammenhängt, so ergiebt sich, dass die Katalase ein besonderes und zwar ausserordentlich häufig vorkommendes Ferment ist (oder mehrere). Die Aehnlichkeit, welche die Wirkung dieses Ferments mit der Contactwirkung von Metallen hat, wurde schon von Berzelius erkannt. Aber erst die Untersuchungen Bredig's (12—22) mit colloidalen Platinlösungen haben hier die ganze Fülle der Analogien aufgedeckt. So erscheint der Vorgang der Wasserstoffsuperoxydzersetzung durch Katalase als der geeigneste zum Studium der Fermentwirkungen überhaupt.

Es wurde daher im nachfolgenden der Versuch gemacht, die Katalase etwas näher kennen zu lernen durch Untersuchung des Zustandes, in dem sie in Körperflüssigkeiten, speciell in der Milch enthalten ist. Ausgangspunkt war der von Faitelowitz (40) beiläufig erhobene Befund, dass der Rahm stärker katalytisch auf Wasserstoffsuperoxyd wirkt als die Magermilch. Dieser Befund wurde zunächst einer genaueren Prüfung unterzogen.

Ein Liter frisch gemolkener Kuhmilch wurde etwa $^1/_2$—1 Stunde centrifugirt. Hierbei sammeln sich die specifisch leichteren, vorwiegend aus Fett bestehenden Milchkügelchen an der Oberfläche und bilden den Rahm. Es gelingt indessen, wie ein Blick ins Mikroskop zeigt, nicht auf diese Weise oder durch Stehenlassen alle Milchkügelchen aus der



Magermilch zu entfernen. Diese ist nur ärmer an Milchkügelchen, nicht frei davon. Durch Abschöpfen wurde Rahm von Magermilch getrennt. 1 l Milch lieferte durchschnittlich 20—30 ccm Rahm. Es wurden gleiche Volumina Rahm und Magermilch, die von ein und derselben Vollmilch herrührten, in Bezug auf ihre katalytische Wirkung auf Wasserstoffsuperoxyd verglichen. Dies geschah durch gasvolumetrische Bestimmung des gebildeten Sauerstoffes nach folgender Versuchsanordnung:

Zur Aufnahme der zu untersuchenden Flüssigkeit dienten dickwandige Glaskölbchen, die oben sowie an einem seitlichen Rohransatz geöffnet waren. Das Seitenrohr wurde durch einen mit Gummischlauch luftdicht, aber beweglich befestigten Glasstab verschlossen, der bis in den Flaschenhals reichte. In diesen wurde von oben ein Gläschen mit der nöthigen Menge (meist 2 ccm) Wasserstoffsuperoxyd gebracht, das nur durch den Glasstab am Herunterfallen verhindert war. Zu Beginn des Versuchs wurde es durch Hervorziehen des Glasstabs zum Fallen gebracht. Die obere Kölbchenöffnung wurde durch Gummi luftdicht mit einer langen Glascapillare verbunden, die mit einer Hempel'schen Gasbürette communicirte. Diese wurde vor dem Versuch mit Wasser gefüllt und ihr Gasinhalt durch Heben oder Senken des einen Rohres vor jeder Ablesung auf Athmosphärendruck gebracht. Das Kölbchen hing in einem Thermostaten. Durch ununterbrochenes kräftiges Schütteln (meistens mit der Hand, einige Male mit einem Schüttelapparat) wurde für möglichst rasche und intensive Mischung gesorgt. Eine genauere Beschreibung und Abbildung des benutzten Apparates findet sich bei J. H. Walton jr. (42, S. 188, 189). Es wurde ausschliesslich das reine 30procentige Wasserstoffsuperoxyd von Merck benutzt.

Sämmtliche Proceduren wurden in gut gereinigten und ausgedämpften Gläsern vorgenommen. Um Beimengung und Wachstum von Mikroorganismen möglichst hintanzuhalten, wurde die Entnahme der Milch controlirt und die Verarbeitung sofort vorgenommen oder, wenn das nicht möglich war, Milch, resp. Rahm im Eisschrank verschlossen aufbewahrt. Ein absoluter Schutz ist das natürlich nicht. Indessen konnten, um die Eindeutigkeit der Resultate zu wahren, antiseptische Mittel nicht zugesetzt, geschweige denn so eingreifende Proceduren vorgenommen werden, wie sie Stoklasa (41) angewandt hat. Zur Controle wurde in besonderen Versuchen der Einfluss von Desinficientien untersucht. Rahm wurde mit gleicher Menge Chloroformwasser, ferner mit 10 proc. Alkohol sowie mit 0,5 proc. Phenol versetzt und 17 Stunden stehen gelassen. Nach Zusatz von Wasserstoffsuperoxyd trat in allen Fällen heftige Gasentwicklung auf. Also auch Rahmlösungen, die als steril betrachtet werden konnten, wirkten katalytisch auf Wasserstoffsuperoxyd.

In den Tabellen bedeuten die unter Magermilch, Rahm etc. stehenden Zahlen die gesammten in den Zeiten t Minuten gebildeten Sauerstoffmengen in ccm Gas. Es wurden stets die in gleichen Zeiten umgesetzten Mengen



verglichen, weil es, wie die Tabellen zeigen werden, nicht immer möglich war, gleiche Mengen in verschiedenen Zeiten zu vergleichen.

Tabelle I.

5 ccm Rahm, resp. Magermilch mit je 20 ccm Wasser und je 2 ccm Wasserstoffsuperoxyd. $\vartheta = 37^0$.

t	Magermilch	t	Rahm	
2	2,5	2	18,2	
4	4,7	4	23,2	
6	5,9	6	24,9	$\frac{\text{Magermilch}}{\text{Rahm}} = \frac{1}{4,2}$
8	6,2	17	25,4	
10	6,2	19	25,4	
16	6,2			

Nach 6 Minuten also hatte der Rahm 4,2 mal so viel Sauerstoff gebildet als die gleiche Menge Magermilch. Es wurden noch 4 weitere Versuche in gleicher Weise und mit gleichem Resultat angestellt. Es soll davon nur noch einer ausführlich mitgetheilt werden, in welchem auch die Vollmilch, von der Rahm und Magermilch stammten, gleichzeitig untersucht wurde (Tabelle II).

Tabelle II.

10 ccm Magermilch, resp. Vollmilch, resp. Rahm mit je 2 ccm Wasserstoffsuperoxyd. $\vartheta = 37^0$

t	Magermilch	Vollmilch	Rahm	
2	0,5	0,7	4,7	Nach 14 Min.:
4	0,9	1.5	10,1	
6	1,4	2.1	13,6	$\frac{\text{Magerm.}}{\text{Rahm}} = \frac{1}{9}$
8	1,7	2,3	14,9	
10	1,8	2,5	16,1	
12	1.8	2,6	16,2	$\frac{\text{Vollm.}}{\text{Rahm}} = \frac{1}{5,8}$
14	1,8	2.8	16,3	
16		2,6	16,5	
20		2,8		$\frac{\text{Magerm.}}{\text{Vollm.}} = \frac{1}{1,6}$
24			16,5	

Dieser Versuch zeigt in noch anschaulicherer Weise wie Tabelle I, dass der Rahm viel stärker katalytisch wirkt als die Magermilch. Ferner besteht ein vorauszusehender Unterschied zwischen Vollmilch und Magermilch. In gleichen Sinne lauteten die Resultate der 3 übrigen Versuche. Das Verhältniss der gebildeten Stoffmenge war in diesen für $\frac{\text{Magermilch}}{\text{Rahm}} = \frac{1}{20,3}; \frac{1}{14,3}; \frac{1}{4,1}$.

Als einfachster Schluss aus diesen Beobachtungen ergiebt sich, dass die Katalase in der Milch in irgend welcher Weise mit



den Fettkügelchen vergesellschaftet ist. Das erklärt auch am besten die Schwankungen der Verhältniszahl in den verschiedenen Versuchen, denn je länger man die Milch centrifugirt, umso concentrirter an Fettkügelchen wird der Rahm, um so ärmer die Magermilch. Damit muss sich auch der Katalase-Gehalt verschieben. Ferner ist die Milch (auch die eines und desselben Thieres) bei verschiedenen Entnahmen verschieden fetthaltig. Allerdings scheint es als ob auch bei gleichem Fettgehalt die katalytische Wirksamkeit recht starken Schwankungen unterworfen sei. Dass auch die Magermilch nicht frei von Katalase ist, erklärt sich aus der schon erwähnten Thatsache, dass es nicht gelingt, die Milchkügelchen ganz von dem Milchplasma zu trennen.

Die Thatsache, dass die Katalase an den Rahm, d. h. also an die Milchkügelchen gebunden ist, erinnerte zunächst an die Angabe von Liebermann (33), nach der von den blutarmen Geweben das Fettgewebe am katalasereichsten ist. Dass aber in unserem Falle die Katalase in irgend welcher Weise an dem Fett selbst hänge, dagegen sprachen von vornherein verschiedene bekannte Thatsachen. Zunächst nehmen heute fast alle Forscher an, dass die Milchkügelchen von einer Caseinhülle umgeben sind. Namentlich aber hat in neuester Zeit Voeltz (43) nachgewiesen, dass die Fettkügelchen der Milch eine richtige Structurmembran besitzen. Befände sich nun die Katalase an dem Fett, so könnte sie auf das Wasserstoffsuperoxyd erst wirken, wenn sie durch die Serumhülle nach aussen gewandert wäre oder wenn umgekehrt das Wasserstoffsuperoxyd die Serumhülle durchbrochen hätte. Beides würde mit einer Schädigung der Serumhülle Hand in Hand gehen müssen. Für eine solche liegen keine directen Anhaltspunkte vor. Das mikroskopische Bild des Rahms wird durch Umschütteln mit Wasserstoffsuperoxyd nicht verändert, auch gelingt es nicht, durch nachfolgenden Aetherzusatz die Fette in Lösung zu bringen. Trotzdem lässt sich eine Schädigung der Caseïnhüllen nicht ganz ausschliessen, da dem Wasserstoffsuperoxyd in starker Concentration eine zellzerstörende Wirkung zukommt. Um auf anderem Wege dieser Frage näher zu treten, wurde der Versuch gemacht, die Katalase von den Milchkügelchen durch solche Mittel zu befreien, von denen eine eiweissschädigende Wirkung am wenigsten anzunehmen ist.

10 ccm Rahm wurden mit der gleichen Menge destillierten Wassers 2 Stunden geschüttelt und centrifugirt. 7 ccm des so behandelten Rahmes wurden dann mit 7 ccm des wässrigen Extracts verglichen (10 ccm des gleichen Rahms hatten vor der Ausschüttelung mit Wasser in 11 Minuten 21,7 ccm Sauerstoff gebildet, das war 4,1 mal so viel als die zugehörige Magermilch).

Tabelle III.

7 ccm mit Wasser behandelter Rahm, resp. wässriges Extr. mit je 2 ccm Wasserstoffsuperoxyd. $\vartheta = 37^{\circ}$.

t	Rahm	t	Wässr. Extr.	
2	1,0	2	6,8	
4	2,5	5	9,8	
6	2,8			
8	3,1	8	11,4	$\frac{\text{Rahm}}{\text{Extract}} = \frac{1}{3,7}$
10	3,1	11	12,2	
12	3,1	15	12,2	
19	3,1	18	12,2	
36	2,8	23	12,1	
128	3,1			

Das wässrige Extract war also 3,7 mal wirksamer als der mit Wasser extrahirte Rahm. In einem weiteren Versuche wurde der Rahm mit der gleichen Menge Wasser nur angerührt, eine Stunde stehen gelassen und dann centrifugirt. Der Uebergang der Katalase in das Wasser war dementsprechend weniger vollständig, aber immer noch deutlich genug (Tabelle IV).

Tabelle IV.

5 ccm extrahirter Rahm, resp. wässriges Extract mit je 2 ccm Wasserstoffsuperoxyd. $\vartheta = 37^{\circ}$.

t	Rahm	t	Wässr. Extr.	
		1	4,0	
2	2,8	3	11,8	
5	6,6	5	13,4	
7	7,3	7	14,2	
9	7,6	9	14,4	$\frac{\text{Rahm}}{\text{Extract}} = \frac{1}{1,9}$
12	7,6	11	14,5	
15	7,8	13	14,6	
18	8,0	15	14,4	
27	8,3	18	15,6	
31	8,4	23	15,6	
35	8,4	33	15,6	

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass der Rahm äusserst leicht die Katalase an Wasser abgiebt. Dass in dem Versuch der Rahm nicht ganz katalasefrei ist, ist selbstverständlich, denn er ist auch nicht ganz wasserfrei. Man könnte nun aber einwenden, dass das destillirte Wasser durch Quellung die Membran der Milchkügelchen zum Platzen bringt oder sonstwie schädigt und nur dadurch die Katalase frei macht. Es wurde daher der Versuch mit physiologischer (0,91 proc.) Kochsalzlösung wiederholt (Tabelle V). Vorher wurde die wasserstoffsuperoxydzersetzende Kraft der Kochsalzlösung allein untersucht. 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung entwickelten aus 2 ccm H_2O_2 bei 25° in 25 Minuten 0,2 ccm Sauerstoff, ein



Werth, der wie die folgende Tabelle zeigt, vernachlässigt werden kann. [Eine Verzögerung der wasserstoffsuperoxydzersetzenden Wirkung durch Chlornatriumzusatz wie Jacobson (10, S. 354) sie für sein katalasehaltiges Emulsinpräparat angiebt, fand sich bei unseren Versuchen nicht, ebenso wenig wie bei dem Versuch von Raudnitz (36, S. 95).]

Tabelle V.

5 ccm Rahm mit gleicher Menge physiologischer Kochsalzlösung etwa eine Stunde geschüttelt. dann centrifugirt. Jede Schicht (5 ccm) mit je 2 ccm Wasserstoffsuperoxyd. $\vartheta = 25^{0}$.

t	Rahm	t	Extract mit Kochsalzlösung.
2	0	1	0,9
4	0,1	5	1,6
6	0,1	7	2,0
8	0,1	9	2,3
		11	2,6
		13	2,8
		19	3,4
		21	3,5
		23	3,5
		25	3,6

Also auch durch die physiologische Kochsalzlösung liess sich die Katalase aus dem Rahm extrahiren und zwar anscheinend fast vollständig. (Vom ursprünglichen Rahm hatten 5 ccm in 18 Minuten 4,4 ccm Sauerstoff entwickelt.)

Aus diesen Versuchen geht mit grosser Wahrscheinlichkeit hervor, dass die Katalase sich nicht innerhalb der Serumhüllen befindet, also nicht mit dem Fett vergesellschaftet ist. Auch eine Bindung an das Eiweiss dürfte auszuschliessen sein. Die wässrige Katalaselösung enthielt nur schwer nachweisbare Spuren von Caseïn (Biuret- und Xanthoproteïnreaction). Auch diese Spuren waren als leichte Trübungen in die vorher ganz klare Lösung wohl erst durch die Manipulationen bei der Trennung des Extracts vom Rahm hereingekommen. Es bleibt daher nur die Annahme übrig, dass die Katalase rein physikalisch den Milchkügelchen adhärirt. Sehr viele Substanzen haften Körpern mit grosser Oberfläche leicht an. Für Fermente ist das besonders von Glaessner (44, S. 3) nachgewiesen worden. Ich habe daher untersucht, ob die Katalase auch durch andere Substanzen mit grosser Oberfläche ausgefällt werden kann. Dazu wählte ich Kieselgur, bei dem im Vergleich zu anderen in Betracht kommenden Stoffen (Thierkohle, Marmor u. s. w.) am wenigsten eigene katalytische Kraft zu erwarten stand. (Tabelle VI.) 5 g Kieselgur wurden mit 100 ccm frischer Kuhmilch 1 Stunde geschüttelt und centrifugirt. Es bildeten sich 3 Schichten: oben Rahm, unten Kieselgur, dazwischen die Magermilch. Sie wurden von einander getrennt und 5 ccm jeder Schicht, vom Kieselgur 5 g zum Versuch benützt. Um vergleichs-

weise die katalytische Kraft von Kieselgur allein zu untersuchen, wurde frischer Kieselgur mit Wasser angerührt, centrifugirt und vom feuchten Bodensatz ebenfalls 5 g genommen.

Tabelle VI.

5 ccm Rahm resp. Magermilch, 5 g feuchter Kieselgur aus der Mischung und 5 g feuchter frischer Kieselgur mit je 2 ccm Wasserstoffsuperoxyd.
$\vartheta = 37^0$.

Aus dem Gemisch isolirter:						t	frischer Kieselgur
t	Rahm	t	Magermilch	t	Kieselgur		
2	1,5	2	1,4	2	2,9	2	0,7
4	2,9	4	2,2	5	4,9	4	1,2
6	3,3	6	2,5	6	5,1	6	1,5
18	3,9	12	3,0	8	5,3	8	1,9
21	3,9	15	3,0	12	5,5	10	2,3
		18	3,0	15	5,6	17	3,4

Wie die Tabelle zeigt, bildeten in 6 Minuten der Rahm 3,3 ccm Sauerstoff, die Magermilch 2,5 ccm, der aus dem Gemisch isolirte Kieselgur 5,1 ccm, der frische Kieselgur dagegen nur 1,5 ccm. Es war also auch nach Abzug des dem Kieselgur eigenen katalytischen Vermögens in diesen noch mehr Katalase übergegangen als in der Magermilch resp. im Rahm (Mischkügelchen) zurückgeblieben war. Dabei ist zu bemerken, dass die Menge des Rahms nach der allerdings ungenauen Messung nicht geringer war als sie 100 ccm der gleichen Milch sonst lieferte. Die Katalase ist also direct vom Kieselgur mitgerissen worden. Das ist ein Verhalten, wie es schon vielfach bei anderen Fermenten beobachtet wurde (Glässner 44, S. 3). Am bekanntesten ist die Erfahrung, dass die Fermente an den in einer Flüssigkeit hervorgerufenen Eiweissniederschlägen zu haften pflegen. Für die Katalase der Milch ist das auch bereits von Raudnitz (36, S. 91) festgestellt worden. Es handelt sich hier um eine reine Oberflächen- u. Adsorptionserscheinung und als solche möchte ich auch das Anhaften der Katalse an den Milchkügelchen betrachten. Ein ähnlicher Befund ist auch derjenige von Bergengrün (9), dass die Katalase des Bluts an den Stromata hängt. Doch wird dies von Senter (30) bestritten. Wenn in dem Versuch der Tabelle VI ein grösserer Theil der Katalase an den Kieselgur geht, so ist das daraus zu erklären, dass dessen Oberflächenwirkung die des Rahms übertrifft. Auch die Thatsache, dass der Rahm die Katalase so leicht an Wasser und Kochsalzlösung abgiebt, ist nicht überraschend. Es ist ja auch von anderen Fermenten bekannt, dass sie Niederschläge, denen sie anhaften, zuweilen leicht wieder „loslassen". Schwieriger ist allerdings die Erklärung dieser Thatsache selbst. Warum geht die Katalase in der Milch

beim Umschütteln nicht ebenso in das Milchplasma wie sie aus dem Rahm in das Wasser geht? Es liegt am nächsten anzunehmen, dass in der veränderten umgebenden Flüssigkeit auch die Oberflächengestaltung oder Oberflächenspannung der Milchkügelchen eine Veränderung erleidet. Da aber physiologische Kochsalzlösung dieselbe Wirkung hat, ist eine Aenderung des osmotischen Drucks nicht als Ursache anzunehmen. Es ist natürlich denkbar, dass es für die corpusculären Elemente nicht gleichgültig ist, ob sie in einer Crystalloid- oder in einer Colloidlösung schwimmen. Doch wissen wir noch wenig darüber. Verständlicher erscheint es, wenn wir den Zustand der Lösung für das Verhalten der Katalase verantwortlich machen. Einer so hoch colloidalen Flüssigkeit wie dem Milchplasma gegenüber, kann sich die Katalase ganz anders verhalten, als gegen eine colloidfreie (Wasser- resp. Kochsalzlösung). Die Arbeiten von Neisser und Friedemann (45) sowie Bechhold (46) geben einige interessante Fingerzeige nach dieser Richtung. Auch aus den Versuchen von Loew (24) geht hervor, dass geringe Veränderungen des Lösungsmittels (Alkalecenz etc.) einen entscheidenden Einfluss auf die Löslichkeit seiner Katalase haben. Die dritte Möglichkeit, dass die Katalase als solche bei dem Centrifugiren eine Veränderung erlitten habe, dürfte in weitester Ferne liegen. Wir würden also zu dem Resultat gelangen, dass die Katalase in der colloidalen Milchflüssigkeit praktisch unlöslich ist, während sie sich in Wasser und Krystalloidlösungen löst. Damit soll nichts über die Frage ausgesagt sein, ob die Katalase echte Lösungen zu bilden im Stande ist oder ob sie nur in Suspension resp. als Kolloid vorhanden sein kann.

Die Ausfällung der Katalase mit Rahm und ihre Lösung in Wasser könnte auch insofern eine Bedeutung erlangen, als hierdurch ein bequemer Weg angezeigt ist, auf welchem eine Reindarstellung der Katalase gelingen könnte. Ich musste von dem Versuch, die Katalase aus dem Wasser in trockenem Zustand zu erhalten, wegen der geringen mir zur Verfügung stehenden Menge abstehen.

Es sei hier noch eine andere Thatsache besprochen, die aus Tabelle VI deutlich ersichtlich ist. Während die Zerlegung des Wasserstoffsuperoxyds bei Kieselgur immer gleichmässig weiter geht, ist sie bei Magermilch, Rahm u. s. w. nach kurzer Zeit zum Abschluss gelangt. Wie alle unsere Tabellen zeigen, vollzieht sich der grösste Theil der Sauerstoffbildung bei der Milchkatalase in den ersten 4—6 Minuten. Ein ähnlicher Unterschied wurde schon oft für die anorganischen Katalysatoren einerseits und für die aus den verschiedensten Organen bereiteten pflanzlichen und thierischen Katalasen andererseits festgestellt. Die einfache Erklärung hierfür ist die, dass die organischen Fermente durch das überschüssige Wasserstoffsuperoxyd nach mehr oder weniger lsnger Zeit oxydirt und unwirksam gemacht werden. (Vgl. Senter 30, S. 262, Jssajef 32, S. 108,



Raudnitz 36, S. 93.) Dass die Schuld nicht an der Abnahme der Wasserstoffsuperoxydconcentration liegt, zeigten uns einige Versuche, in denen nach Aufhören der Sauerstoffentwicklung durch Milchkatalase eine neue Portion Wasserstoffsuperoxyd zugesetzt wurde. Auch dieses neue Superoxyd wurde nicht zersetzt, es wurde kein weiterer Sauerstoff mehr frei. Wurde der gleiche Versuch dagegen mit Kieselgur angestellt, so wurde aus der grösseren Wasserstoffsuperoxydmenge in der Zeiteinheit auch eine grössere Menge Sauerstofl gebildet. Dass endlich die schnelle Beendigung der Wirkung der Katalase nicht etwa die Folge ihrer geringen Menge ist, geht aus den Versuchen von Senter (30, S. 279) hervor. Diesem gelang es durch starke Verdünnung des Wasserstoffsuperoxyds und Arbeiten bei 0° die schädigende Wirkung auf die Katalase zu vermeiden. In diesen Versuchen gehorcht die Zersetzung des Wasserstoffsuperoxyds denselben kinetischen Gesetzmässigkeiten wie bei Anwendung einer colloidalen Platinlösung. Auch die Abweichungen von der Reactionsgleichung erster Ordnung gehen in beiden Fällen nach der gleichen Richtung. Es ist also durchaus ungerechtfertigt, aus der bei der gewöhnlichen Versuchsanordnung eintretenden Zerstörung der Katalase einen principiellen Unterschied in der Wirkungsweise organischer und anorganischer Fermente ableiten zu wollen. Uebrigens sind auch gewöhnliche Katalysatoren bekannt, welche während ihrer Wirkung und unabhängig von ihr allmählich zerstört werden. Vgl. z. B. Bredig und E. Stern: Ueber Benzoinsynthese mit Cyankalium als Katalysator (Z. f. Elektrochemie 1904). Ziehen wir ferner die ausserordentliche Aehnlichkeit der Wirkung von Zusätzen auf die anorganische und die organische Katalyse in Betracht, welche neuerdings besonders von Bredig und Müller v. Berneck (17), Bredig und Reinders (19), Bredig und Ikeda (18), Ernst (23), Bredig und Weinmayr (20), Bredig und Fortner (21), Senter (30), Loewenhart und Kastle (31), Raudnitz (36, 37), Faitelowitz (40) studirt wurde, ferner die Aehnlichkeit der Abtödtungstemperatur (für die Knallgaskatalyse auch des Temperaturoptimum — Ernst 23 —), des Einflusses von Vorgeschichte und Alter, des Temperaturcoefficienten u. s. w., so ist es nicht ersichtlich, auf welche Thatsachen man die principielle Scheidung von Fermenten und Katalysatoren gründen will. Auch die Specifität findet sich bei anorganischen Katalysatoren, wenn auch weniger differencirt, wieder (Bredig 16, S. 208). Man kann von einem Körper, den wir noch nicht einmal in reinem Zustande kennen, billigerweise nicht verlangen, dass er genau die gleichen physikalischen und chemischen Eigenschaften zeigt, wie Gold, Silber, Platin u. s. w., aber für die Beurtheilung der Katalysatoreigenschaft haben wir bisher kein anderes Kriterium als die reactionsbeschleunigende Wirkung und in dieser besteht kein wesentlicher Unterschied zwischen anorganischen Katalysatoren und organischen Fermenten.



Zusammenfassung.

1. Die Katalase ist in der Milch mit den Fettkügelchen vergesellschaftet.

2. Sie lässt sich aus dem Rahm mit Wasser und physiologischer Kochsalzlösung ausziehen.

3. Sie haftet Substanzen mit grosser Oberfläche wie Kieselgur an.

4. Die Bindung der Katalase an die Milchkügelchen ist also eine rein physikalische, hervorgerufen durch Oberflächenwirkungen.

5. Die Katalase ist im colloidalen Milchplasma unlöslich, während sie sich in colloidfreien Flüssigkeiten löst.

6. Die Zerstörung der Katalase durch Wasserstoffsuperoxyd ist nicht als fundamentaler Unterschied zwischen Fermentwirkung und gewöhnlicher Katalyse zu betrachten. Einen solchen giebt es nach dem gegenwärtigen Stand der Untersuchungen überhaupt nicht.

Zum Schlusse sei es mir gestattet, Herrn Prof. Bredig für die Ueberlassung des Themas und die wirksame Unterstützung meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Thénard, Observations sur l'influence de l'eau dans la formation des acides oxigénés. Ann. de chim. et de phys. IX. 315. 1818. — 2. Thénard, Nouvelles observations sur l'eau oxigénée. Ibid. XI. 86. 1819. — 3. Thénard, Cinquième série d'observations sur les acides et les oxydes oxigénés. Ibid. IX. 98. 1818. — 4. Berzelius, Jahresbericht. Deutsch v. Wöhler. XV. 243. 1836. — 5. Schoenbein, Ueber die katalytische Wirksamkeit organischer Materien und deren Verbreitung in der Pflanzen- und Thierwelt. Journ. f. prakt. Chem. 89. 328. 1863. Vgl. auch ebenda. 74. 333. 1858. 75. 78. 1858. 89. 22. 1863. — 6. Schoenbein, Ueber das Verhalten der Blausäure zu den Blutkörperchen u.s.w. Zeitschr. f. Biol. 3. 140. 1867. Vgl. auch ebenda 1 u. 2. — 7. Schaer, Beiträge zur Chemie des Bluts und der Fermente. Zeitschr. f. Biol. VI. 467. 1870. — 8. Nasse, Untersuchungen über die ungeformten Fermente. Pflüger's Arch. XI. 138. 1875. — 9. Bergengrün, Ueber die Wechselwirkung zwischen Wasserstoffsuperoxyd und verschiedenen Protoplasmaformen. Diss. Dorpat. 1888. — 10. Jacobson, Untersuchungen über lösliche Fermente. Zeitschr. f. physiol. Chem. 16. 340. 1892. — 11. Spitzer, Die Bedeutung gewisser Nucleoproteïde für die oxydative Leistung der Zelle. Pflüger's Arch. 67. 1897. — 12. Bredig, Darstellung colloidaler Metalllösungen durch elektrische Zerstäubung. Zeitschr. f. angew. Chem. 1898. 951. — 13. Bredig, Einige Anwendungen des elektrischen Lichtbogens. Zeitschr. f. Elektrochem. 4. 514. 1898. — 14. Bredig, Ueber die fermentativen Eigenschaften des Platins und anderer Metalle. Physikalische Zeitschrift. 2. 1. 1900. — 15. Bredig, Anorganische Fermente. Leipzig 1901. — 16. Bredig, Elemente der chem. Kinetik. Ergebn. d. Physiol. 1. 1. Abth. 134. 1902. — 17. Bredig und Müller von Berneck, Ueber Platinkatalyse und die chem. Dynamik des Wasserstoffsuperoxyds. Z. f. physik. Chem. 31. 256. 1899. — 18. Bredig und Ikeda, Die Lähmung der Platinkatalyse durch Gifte. Ibid. 37. 1. 1901. —



19. Bredig und Reinders, Die Goldkatalyse des Wasserstoffsuperoxyds. Ibid. 37. 323. — 20. Bredig und Weinmayr, Eine periodische Contactkatalyse. Ibid. 42. 601. 1903. — 21. Bredig und Fortner, Palladiumkatalyse des Wasserstoffsuperoxyds. Ber. d. Chem. Ges. 37. 798. — 22. Bredig, Die Lähmung der Platinkatalyse durch Gifte (Antwort an Raudnitz). Zeitschr. f. physik. Chem. 38. 122. — 23. Ernst, Ueber die Katalyse des Knallgases durch colloidales Platin. Ibid. 37. 448. — 24. Loew, Catalase, a new enzym of general occurence. U. S. Dep. of Agr. Report. No. 68. 1901. — 25. Loew, Spielt Wasserstoffsuperoxyd eine Rolle in der lebenden Zelle? Ber. d. chem. Ges. 35. 2487. 1902. — 26. Chodat und Bach, Ueber das Verhalten der lebenden Zelle gegen Hydroperoxyd. Ibid. 35. S. 1275. 1902. — 27. Chodat und Bach, Ueber Peroxydbildung in der lebenden Zelle. Ibid. 35. 2466. 1902. — 28. Chodat und Bach, Ueber Katalase. Ebenda. 36. 1756. 1903. — 29. Neumann-Wender, Die Oxydasen. Chemikerzeitung. 1902. 1217 u. 1221. — 30. Senter, Das wasserstoffsuperoxydzersetzende Enzym des Blutes. Zeitschr. f. physik. Chem. 44. 257. 1903. — 31. Loewenhart und Kastle, On the catalytic decomposition of hydrogen peroxyde u. s. w. Amer. ch. Journ. 29. 397. 1903. — 32. Issajef, Ueber die Hefekatalase. Zeitschr. f. physilo. Chem. 42. 103. 1904. — 33. Liebermann, Beiträge zur Kenntniss der Fermentwirkungen. Ber. d. deutschen chem. Gesellschaft. Bd. 37. 1523. 1904. — 34. Babcock, Ann. Rep. of Agr. Exp. Stat. Univ. Wisconsin. 1889. 63. — 35. Raudnitz, Ueber sog. Fermentreactionen der Milch. Centralbl. f. Physiol. 1898. S. 790. — 36. Raudnitz, Beiträge zur Kenntniss der oxydativen Fermente und der Superoxydasen. Zeitschr. f. Biol. 42. 91. 1901. — 37. Raudnitz, Die Lähmung der Platinkatalyse durch Gifte. Zeitschr. f. physik. Chemie. 37. 551. 1901. — 38. Siegfeld, Nachweis einer Erhitzung der Milch. Zeitschr. f. angewandte Chem. 1903. 764. — 39. Jolles, Beiträge zur Kenntniss der Frauenmilch. Zeitschr. f. Biol. 45. S. 248. 1903. — 40. Faitelowitz, Diss. Heidelberg 1904. — 41. Stoklasa, Ueber die Isolirung gährungserregender Enzyme aus Kuh- und Frauenmilch. Arch. f. Hygiene. 50. 165. 1904. — 42. Walton, Jodionen-Katalyse des Wassersoffsuperoxyds. Zeitschr. f. physik. Chem. 47. 188. 1904. — 43. Voeltz, Untersuchungen über die Serumhüllen der Milchkügelchen. Pflüger's Archiv. 102. 373. 1904. — 44. Glaessner, Ueber die Vorstufen der Magenfermente. Hofmeister's Beiträge. 1. 1. 1902. — 45. Neisser und Friedemann, Studien über Ausflockungserscheinungen. Münch. med. Wochenschr. 51. 465. 1904. — 46. Bechhold, Ausflockung von Suspensionen u.s.w Zeitschr. f. physik. Chem. 48. 385. 1904.



II.

Aus der medicinischen Klinik zu Breslau (Geh. Medicinalrath Prof. Dr. v. Strümpell).

Ein Beitrag zur Symptomatologie der Fistula gastro-colica carcinomatosa.

Von

Dr. **G. Sandberg,**

Assistenzarzt der Klinik.

(Volontärarzt der medicinischen Klinik zu Strassburg vom Herbst 1901 bis Herbst 1902).

Wenngleich der Symptomencomplex der Fistula gastro-colica in seinen Grundzügen feststeht, sodass in den meisten Fällen die Diagnose mit Sicherheit gestellt werden kann, so bieten im Einzelnen doch die Fälle in ihrem Verlaufe gewisse Verschiedenheiten dar.

Angesichts der Schwierigkeit der Abdominaldiagnostik ist jeder casuistische Beitrag gerechtfertigt. Eine ausführliche Angabe der Literatur findet sich in der Arbeit von Koch: Ueber Fistula gastro-colica carcinomatosa[1]).

Folgender Fall ist durch die Eigenthümlichkeit seines Verlaufes bemerkenswerth:

Es handelt sich um einen 44jährigen Arbeiter, welcher am 30. April 1904 in die medicinische Klinik zu Breslau aufgenommen wurde und am 29. Mai 1904 daselbst starb.

Aus der Anamnese ist Folgendes von Interesse:

Keine erbliche Belastung. Pat. ist früher niemals schwer krank gewesen, insbesondere hat er niemals am Magen gelitten.

Im März 1903 erkrankte Pat. plötzlich mit profusem Blutbrechen und heftigen Schmerzen in der Magengegend. Er setzte darauf 9 Wochen die Arbeit aus. Nach kurzer Arbeitszeit stellten sich angeblich in Folge einer Quetschung des Leibes, die sich Pat. beim Verladen von Fässern zuzog, heftige Schmerzen in der linken Oberbauchgegend ein, die den linken Rippenbogen entlang zogen.

Am 15. Mai wiederum Blutbrechen.

Seit dieser Zeit klagte Pat. über heftige Schmerzen in der linken Oberbauchgegend, die sich besonders nach dem Essen einstellten. Auch erbrach Pat. zuweilen nach dem Essen. Der Appetit war meist schlecht. Der Stuhlgang war eher angehalten. Pat. magerte allmählich stark ab.

Anfang März 1904 kam Pat. in sehr elendem Ernährungszustande in die Poliklinik der Klinik. Man konnte unter dem linken Rippenbogen bei tiefer Inspiration

1) Koch, Ueber Fistula gastro-colica carcinomatosa. Arch. f. Verdauungskrankheiten. Bd. IX. S. 16 u. ff.

deutlich eine Resistenz palpiren, die auf Druck schmerzhaft war. Der Magen enthielt nüchtern reichlich Rückstände. Freie Salzsäure fehlte. Uffelmann war stark positiv. Reichlich lange Bazillen und Hefe im Gesichtsfelde.

Am 30. April 1904 kam Pat. in die Poliklinik mit der Angabe, dass er am 28. und 29. April täglich 3 mal nach Koth riechende Massen gebrochen habe. Der Stuhlgang sei dabei sehr dünn und übelriechend gewesen. Ferner gab Pat. an, dass sich nach dem ersten Kothbrechen am 28. April 1904 etwa alle Viertelstunde einige Minuten andauernde krampfartige Schmerzanfälle eingestellt hätten. Während der Schmerzanfälle war die rechte Oberbauchgegend stark vorgetrieben und Gurren vorhanden.

Bei der Ausheberung des Magens wurden in reichlicher Menge flüssige, stark kothig riechende Massen entleert.

Bei der Aufnahme des Pat. in die Klinik am 30. April 1904 wurde folgender Status praesens erhoben:

Mittelgrosser Pat., in sehr schlechtem Ernährungszustande. Mangel fast jeden Fettpolsters. Hochgradige Blässe der sichtbaren Schleimhäute. Schlechter Turgor der Haut. Keine Oedeme. Keine Exantheme. Einzelne kleinkirschgrosse Drüsen in der Leistengegend beiderseits. Keine Supraclaviculardrüsen. Hirnnerven: ohne Besonderheiten. Zähne: schlecht. Zunge: grauweiss belegt. Herz und Lungen gesund. Die Temporal- und Radialarterien sind als leicht geschlängelte Gefässe durch die dünne fettlose Haut zu fühlen.

Das Abdomen ist eingezogen. Die Bauchdecken dünn und schlaff. Peristaltische Wellen sind zur Zeit nicht zu sehen. Unter dem linken Rippenbogen ist bei tiefer Inspiration eine deutliche Resistenz zu fühlen, die auf Druck schmerzhaft ist. Leber und Milz sind nicht vergrössert. Kein Ascites. Urin: frei von Eiweiss und Zucker. Reichlich Indican.

Am 30. April Abends und 1. Mai: 6mal Kothbrechen. Dem Kothbrechen gingen jedesmal heftige Schmerzanfälle voraus. Die rechte Oberbauchgegend war deutlich vorgetrieben und auf Druck sehr schmerzhaft. Es wurden Magenspülungen vorgenommen.

Am 2. Mai sistirte das Kothbrechen und Pat. hatte im Laufe des Tages 6 profuse Durchfälle, die durchaus dieselbe Beschaffenheit hatten, wie die kothigen Massen, die Pat. innerhalb der ersten 2 Tage seines Aufenthalts in der Klinik erbrochen hat. Diese Durchfälle dauerten bis zum 7. Mai an. Während dieser Zeit wurde der Magen regelmässig ausgespült, und dadurch das Kothbrechen beseitigt.

In der Nacht vom 7. zum 8. Mai hatte Pat. nun 3 Stühle, die eine durchaus andere Beschaffenheit hatten, als die Stühle in der ersten Zeit.

Es war kein „Stuhl“, sondern Mageninhalt, der per rectum entleert wurde. Derselbe roch intensiv nach Fettsäuren, hatte die typische Dreischichtung. Die Reaction war stark sauer. Reichlich Milchsäure war nachweisbar.

Mikroskopisch: Reichlich „lange Bacillen“, Hefezellen, unveränderte Muskelfasern (Pat. hatte am Abend vorher etwas Schabefleisch gegessen).

Die Untersuchung der milchsauren Stühle durch das Plattenverfahren ergab, dass im Stuhl in überwiegender Menge lange Bacillen und Hefe vorhanden waren. Kein Bacterium coli.

Solche milchsauren Stühle hatte der Patient noch am 8., 9., 10. und 11. Mai.

Während dieser Tage war Pat. von diesen heftigen Schmerzattaquen, wie sie während der Periode des Kothbrechens aufgetreten waren, vollkommen frei.

Eine am 9. Mai vorgenommene Ausheberung des nüchternen Magens ergab, dass derselbe etwa 300 ccm Rückstände enthielt; dieselben enthielten reichlich Milchsäure.

Während die Lienterie bestand und das Kothbrechen und der Kothstuhl sistirten, war das Abdomen eingezogen.



Zeitweilig sah man in der Oberbauchgegend peristaltische Wellen von links nach rechts herüberziehen. Dabei traten die Conturen des Magens unter den dünnen Bauchdecken scharf hervor.

Während bei der oben geschilderten Darmsteifung die Schmerzen recht erheblich waren, fehlten bei der Magensteifung dieselben vollkommen. Ueber ein gewisses Druckgefühl klagte Pat. beständig.

Am 12. Mai Morgens stellte sich plötzlich wieder Kothbrechen ein, dabei erfolgten im Verlaufe desselben Tages zwei dünne Kothstühle, am 13. Mai wiederum Kothbrechen und dabei Kothstühle, am 14. Mai wiederum drei Kothstühle.

Während dieser drei Tage klagte Pat. über heftige Schmerzen in der Oberbauchgegend. Die Schmerzen waren krampfartig und zogen von rechts nach links herüber. Zugleich war die Oberbauchgegend aufgetrieben, schon auf leichten Druck sehr empfindlich. Oft deutliches Gurren besonders bei Druck.

Am 15. Mai sistirten das Kothbrechen und die Kothstühle. Es trat wieder Lienterie auf. Es wurde öfters bis 6 mal täglich der milchsaure Mageninhalt per rectum entleert. Während der Periode, in welcher der Pat. den milchsauren Mageninhalt per rectum entleerte, erbrach er niemals.

Und zwar konnte man mit Sicherheit sagen, dass der Weg zum Rectum nur ein kurzer sein konnte. Schon nach 1 Stunde und früher erschienen mitunter die Speisen wieder im Stuhl. Durch Zugabe von etwas Schabefleisch oder Wurst zu der bisherigen Kost konnte man die Identität der aufgenommenen Speisen mit dem entleerten Stuhl gut controliren. Auch durch Eingabe von Methylenblaucapseln gelang dies.

Die Aufblähung des Magens, wobei in den Fällen von Fistula gastro-colica alsbald Flatus per rectum auftreten, ebenso die Aufblähung vom Rectum aus, wobei sich zuerst das S. Romanum, das Colon descendens, der Magen und erst später das Coecum aufbläht (von Ziemssen besonders empfohlen) wurden in diesem Falle unterlassen, weil der Pat. schon bei dem Versuch über heftige Schmerzen klagte. Zudem war die Diagnose auch so gesichert.

Im Urin war stets reichlich Indican, in den letzten Tagen Aceton.

Am 29. Mai erfolgte unter zunehmender Schwäche Exitus.

Die klinische Diagnose lautete: Carcinoma ventriculi (grosse Curvatur, Pylorus), Fistula gastro-colica.

Die Autopsie bestätigte die Diagnose.

Ich füge hier den Theil des Sectionsberichtes (Dr. Engel) bei, welcher von Interesse ist:

Der Magen wird mit der Speiseröhre, dem Colon transversum, sowie dem Colon ascendens und descendens im Zusammenhang herausgenommen.

Der Magen, dessen distaler Theil in eine derbe höckerige Tumormasse umgewandelt ist, wird vom Oesophagus aus zunächst an der grossen Curvatur aufgeschnitten bis in die Nähe des höckerig derben Theiles der Magenwand.

Hier dicht hinter der makroskopischen Tumorgrenze kommt der sondirende Finger in eine für einen Finger gerade bequem zu passirende Oeffnung, die in die Flexura lienalis des Colon führt. Die Flexur ist in breiter Ausdehnung mit der grossen Curvatur des Magens verwachsen. Der Schnitt wird nun über die Vorderwand des Magens bis in den Pylorus verlängert. Man kann nun sehen, dass der Magen bis weit in den Fundus hinein in eine starre, zum Theil bereits zerfallene Tumormasse umgewandelt ist, die auf dem Schnitt deutlich markig aussieht, und den Pylorus soweit verengt, dass er gerade noch für die Kuppe des kleinen Fingers zu passiren ist.

Infolge der Adhäsionen, welche zwischen der Flexura lienalis und der grossen Curvatur bestanden, war die Passage vom Colon transversum nach dem Colon descendens an der Flexura lienalis eng. Der Inhalt des absteigenden Colons und der Flexur gleicht dem Mageninhalt vollständig. Die Darmtheile sind mässig erweitert. Ihre Schleimhaut ist von blasser, hell-rosa Farbe. Die obersten Epithelschichten



sind macerirt und verleihen der Schleimhaut ein etwas trübes Aussehen. Die übrigen Bauchorgane zeigen nichts Besonderes. Keine Metastasen.

Von Interesse ist nun bei dem Krankheitsverlauf dieser Wechsel zwischen den Perioden von Lienterie einerseits, und den Perioden von Kothbrechen und Kothstuhl andererseits. Diesen eigenthümlichen Symptomencomplex habe ich in den zahlreichen casuistischen Beiträgen, die gerade über das Gebiet der Fistula gastro-colica erschienen sind, bisher nicht erwähnt gefunden.

Folgende Erklärung ist wohl die allerwahrscheinlichste:

Der grösste Theil der aufgenommenen Speisen ging den näheren Weg von dem Magen direct durch die Fistel in das Colon descendens.

Während dieser Zeit bestand Lienterie. Durch das Rectum wurde milchsaurer Mageninhalt entleert. Da der Patient die aufgenommenen Speisen durch die Fistel in kurzer Zeit wieder entleerte, konnte von einer erheblichen Stauung im Magen selbst, die ihrerseits wieder zu Erbrechen hätte führen können, nicht die Rede sein.

Während der Periode der Lienterie gingen nun, da der Pylorus noch durchgängig war, und Patient ja nur flüssige und breiige Kost genoss, immer auch noch geringe Speisemengen durch den Pylorus in den Darm. Diese machten dort den Verdauungsprocess durch, und bildeten gewissermaassen das erhaltende Moment. Denn von irgend einer Ausnutzung der durch die Fistel entleerten Speisen konnte nicht die Rede sein.

Durch die Speisen nun, welche ihren normalen Weg gingen, staute sich im Laufe der Zeit eine gewisse Menge Koth an.

Dieser Koth bahnte sich den Weg durch den Darm, und passirte dann auch die ziemlich stark stenosirte Stelle des Colon. Dabei kam es in dem Theile des Colon, welcher vor der Stenose lag, zu einer Blähung der Darmschlinge, die sich wiederum in einem Aufgetriebensein der rechten Oberbauchgegend äusserte. Während dieser Zeit klagte auch Patient über die heftigen krampfartigen Schmerzen.

Ein Theil der andrängenden Kothmassen trat nun beim Passiren der Stenose durch die ziemlich bequeme Fistelöffnung in den Magen, zumal ja auch eine nicht unerhebliche vis a tergo vorhanden.

Der andere Theil des Kothes wurde per rectum entleert.

In dieser Periode kam es zu Kothbrechen und kothigem Stuhl.

Dass der Koth durch Rückstauung durch den Pylorus in den Magen gelangte, ist unwahrscheinlich. Dann wäre ein allgemeiner Meteorismus entstanden, und die Erscheinungen wären stürmischer gewesen. Der rein locale Meteorismus, der bald nach dem Kothbrechen wieder vorüberging, womit auch die Schmerzen nachliessen, deutete darauf hin, dass die Stenose durch die Arbeit der Darmmuskulatur bald überwunden war. Zudem hatte ja der Koth immer flüssige oder breiige Beschaffenheit.

Daher wurden auch an die Darmmuskulatur nicht so sehr grosse Ansprüche gestellt.



III.

Aus dem Institut für Hygiene und Bakteriologie der Universität Strassburg i. E.

Diphtherieantitoxinbestimmungen bei Mutter und Neugeborenem.

Von

Dr. **Heinrich Kayser,**

früheren I. Assistenten des Instituts, jetzigem Assistenzarzt I. R. 172 kommandirt zum Institut.
(Assistent an der medicinischen Klinik in Strassburg vom 1. Oct. 1902 bis 1. Oct. 1903).

Ueber die Vererbung specifischer Antikörper durch die Mutter ist — allerdings zumeist ohne quantitative Angaben — ziemlich viel bekannt. Wir wissen aus Ehrlich's grundlegenden Arbeiten, dass die Abrin-, Ricin- und Tetanus-Festigkeit von Mäusen auf ihre Jungen übertragen wird, dass diese aber, wenn die Mutter nicht weiter säugt, etwa im 2. Monat erlischt. H. Schumacher, Remlinger u. A. zeigten, dass die Mutter ihre specifischen Bacterien-Agglutinine dem Neugeborenen bisweilen mitgiebt; hier spielt die Milch als späterer Ueberträger keine Rolle. Immunhaemolysine gehen nach R. Kraus intrauterin rein passiv anf den Fötus über, während Immunhaemagglutinine nicht auf die Jungen übertragen werden sollen. H. Merkel fand im Blute decapitirter neugeborener Kaninchen die specifischen (Menschenblut-) Praecipitine der Mutter wieder. Eine grössere Zahl Autoren beschäftigte sich mit dem Nachweis der Diphtherie-Antitoxin-Vererbung (Ehrlich-Wassermann, Dzierzgowski, Wernicke, Abel, Fischl, Wunschheim u. A.) Ich konnte an einem Falle der hiesigen Frauenklinik dieser Frage unter quantitativer Prüfung nachgehen und habe auch die Muttermilch auf den Gehalt an Diphtherie-Antitoxin untersucht.

Die Methoden solcher Untersuchungen schwanken. Escherisch verwandte nur Diphtherieculturen und spritzte die Thiere subcutan 24 Stunden nach der intraperitonealen oder subcutanen Einverleibung des zu prüfenden Serums; auch Abel, Fischl und Wunschheim haben sich zum Theil noch der Cultur bedient. Bei den Giftigkeits- und Virulenzschwankungen dieser benutzen aber neuere Autoren mit Ehrlich, Wassermann und Behring nur mehr Diphtheriegift, dessen Stärke



genau bekannt ist und am besten nach Behring ausgedrückt wird. Bald wird Serum und Gift local getrennt gleichzeitig injicirt, bald folgt das Gift nach ein- bis zweitägiger Pause intraperitoneal, oder Ehrlich's Mischmethode kommt zur Anwendung. Die Maximalgiftdosen schwanken zwischen der 1,5fachen Dosis letalis minima und der 10fachen (Wassermann). Auf Grund von Vergleichszahlen ist vielleicht die getrennte Injection der Mischmethode vorzuziehen, obwohl die Letztere ungleich mehr Anhänger gefunden hat.

Wernicke hat zuerst den Beweis erbracht, dass ein intrauteriner Uebergang der künstlichen Diphtherie-Immunität auf die Jungen des Meerschweinchens statt hat, und dass es auch eine Lactationsimmunisirung giebt. Dass die Ausbeute der Milch an Antitoxin eine beträchtliche sein kann, haben besonders Ehrlich und Wassermann gezeigt. Der Gehalt einer solchen Ziegenmilch erreichte ein Mal den doppelten Normalantitoxinwerth; 0,05 ccm Milch genügten, um die zehnfache letale Minimal-Giftdosis (0,9) unwirksam zu machen. Das Verhältniss von Blut- zu Milchantitoxin ist optimal 1 : 15, gewöhnlich 1 : 20. Von Dzierzgowski wissen wir, dass Diphtherieantitoxin bei immunisirten Hühnern sich zunächst im Eidotter findet, dann ins Eiweiss diffundirt. Bei 7 aus immunisirten Eiern stammenden Hühnchen war Antitoxin im Blut. Es handelt sich auch hier um eine passive Immunität. Hochimmunisirte Stuten, Hündinnen u. s. w sollen meist unfruchtbar sein.

Die Beurtheilung von Diphtherieantitoxinfunden beim menschlichen Reconvalescenten ist dadurch erschwert, dass häufig dieses Gegengift da nachzuweisen ist, wo die Anamnese nichts Sicheres von Diphtherie ergiebt. Von 6 gesunden Personen Abels bargen 5 Diphtherieantitoxin, von 34 Wassermann's 29, 17 Kindern 12, von 10 Orlowskis 5 in grössern und kleinern Mengen, also durchschnittlich 82 pCt. Erwachsene, 60 pCt. Kinder. Leider sind hier quantitative Angaben und vergleichende Betrachtung nicht möglich, da die Mengen eingespritzter Cultur oder zu neutralisirenden Giftes nicht immer genau bezeichnet sind; wir finden Mengen von der 1,5fachen bis zur 10fachen Dos. letal. minima notirt. In ausgedehnter Weise haben Fischl und Wunschheim das Blut von Neugeborenen (Reserveblut der Nabelschnur) auf Diphtherie-Antitoxingehalt geprüft und gefunden, dass von 82 Seren 50 = 61 pCt. vollwirksam waren und weitere 18 = 22 pCt. den Tod der Versuchsthiere verzögerten. In 69 Fällen bedienten sie sich der getrennten Injection von Gift und Serum mit 65 pCt. vollwirksamen Befunden, in 13 hingegen der Ehrlich'schen Mischmethode mit 38 pCt. Von Diphterie-Culturen verwandten sie die 2,5fache Dos. letat. min., von Gift die 2fache.

Diphtereireconvalescenten bergen nicht immer Antitoxin im Blut. Aus den Angaben von Escherich, Abel, Orlowski u. A. berechnen sich 75 pCt. wirksame Seren; auch hier schwanken die Dos.



let. min. Man hat angenommen, dass in den negativen Fällen die Blut-Schutzstoffe aufgebraucht waren.

Ob nun bei den erstgenannten positiven Fällen Gesunder äusserst leichte, unerkannte Diphtheriebacilleninfectionen den Anlass zur Antitoxinbildung gegeben haben, kann nicht entschieden werden. Damit übereinstimmen würde die Thatsache, dass mit dem Alter der Untersuchten, also der Erkrankungsmöglichkeit, der positive Procentsatz wächst, und auch, dass Zweit- sowie Drittgeborene häufiger Antitoxin im Nabelschnurblut aufweisen als Erstgeborene.

Jedenfalls steht seit Fischl und Wunschheim im Gegensatz zu früheren Annahmen fest, dass eine gewisse Diphtheriegiftfestigkeit vom Menschen intrauterin erworben werden kann. Ob es sich um ein präformirtes Gegengift handelt, kann vorderhand nicht gesagt werden. Man weiss auch nicht, ob eine solche Giftfestigkeit, die wohl nicht immer vor Infectionen zu schützen vermag, nach dem Ueberstehen einer Diphtherie gesteigert oder vermindert ist.

Herr Professor Fehling, dem ich auch hier für die gütige Ueberlassung des Materials bestens danke, gab mir nun Gelegenheit, einen Fall der hiesigen Frauenklinik — Partus in der Diphtherieconvalescenz —, bei welchem keine therapeutische Antitoxingabe stattgefunden hatte, zu Antitoxinbestimmungen zu verwenden. Ich konnte feststellen, in wie weit Diphtheriegegengift während einer Schwangeren-Erkrankung gebildet und durch die Placenta dem Neugeborenen vermittelt wird. Auch das Verhältniss zwischen Milch und mütterlichem Serum war zu bestimmen.

H., Marie, 28 Jahre, Köchin, wurde am 8. December von der Schwangerenabtheilung der Frauenklinik wegen Diphtherieverdachts nach der medicin. Klinik verlegt. Letzte Regel im April. Seit 2 Tagen Schluckbeschwerden, Frostgefühl, Kopfschmerzen. Temp. in maximo 38,2° C. Puls: 100. Ernährungszustand: mässig. Beide Tonsillen sehr stark geschwollen und geröthet, auf der rechten bis über die Uvula hin ein grauweisser membranöser Belag, beim Berühren leicht blutend. Submaxillardrüsen geschwollen. Brustorgane: 0. Uterus 3 Querfinger breit über dem Nabel. — Diphtheriebacillen nachweisbar. — Bei relativ gutem Allgemeinbefinden schwindet innerhalb 8 Tagen der Belag ohne Einspritzung bei localer Behandlung. Urin: 0. Am 21. December Entlassung.

Das Geburtsjournal der Frauenklinik lautet:

27. Januar H. M., 155 cm gross. Brüste kräftig. Leichte Cystitis.

Partus: 14 Stunden 45 Min. Eröffnungszeit. I. Schädellage. Kind Ende X. Gewicht 3500 g. Placenta 620. Keine Infarkte. Nabelschnur 39 cm. Keine Umschlingungen. Bei der Geburt kindliches Blut (spritzend) aus der Nabelschnur entnommen und darnach mütterliches Blut aus dem Retroplacentar-Raum zu Antitoxinbestimmungen. Zu gleichem Zwecke wird nach einigen Tagen Mich gewonnen (1. Febr. und 3. Febr.).

Wochenbett: Fieberlos. Am 4. Febr. Entlassung. H. stillt.

Zu meinen Versuchen verwandte ich Diphtheriegift eines im hiesigen Institut gezüchteten Stammes. 0,5 ccm stellte die 10fache Dos. letalis minima für ein Meerschweinchen von 250 g dar, war also



nach Behring = † 2500 M, 1,0 Gift = † 5000 M. Da Diphtherietoxin normal D T N[1] 1,0 = † 25000 M (Dos. let. m. für 100 Meerschweinchen von 250 g), so stellt unser Gift ein $\frac{\text{D T N}}{5}$ dar. Das Gift wurde jeweils subcutan gegeben, und zwar mindestens in der zehnfachen letalen Minimaldose = 0,5 pro 250 M. Die Controllthiere gingen prompt ein unter den typischen Erscheinungen.

Die Untersuchung des mütterlichen Serums ergab Folgendes: Eine Reihe von Meerschweinchen nahe dem Idealgewicht erhielten nach orientirenden Vorversuchen 1,0 Serum intraperitoneal und am folgenden Tage von der 10fachen Dos. letal. m. an steigende Giftdosen bis zur 30fachen subcutan. Auf diese Weise neutralisirte 1,0 Serum gerade noch die 20fache D. l. m. = 1,0 Gift = † 5000 M. Da die Normalantitoxineinheit 1,0 = † 25000 M neutralisirt, enthielt unser Serum $\frac{\text{D A N}}{5}$, oder in 5 ccm Serum eine Normalantitoxineinheit. Ging ich höher mit den Giftdosen, so wurde der Tod nur verzögert (bis zur 25fachen D. l. m.)

Mit der Milch verfuhr ich ebenso. Hier wurde die 10fache D. l. m. = 0,5 Gift durch 5,0 Milch neutralisirt, demnach Milch 1 ccm = 0,1 Gift neutralisirend = † 500 M oder 1 ccm Milch = $\frac{\text{D A N}}{50}$, in 50 ccm Milch eine Normalantitoxineinheit.

Das kindliche Serum (Nabelschnurblut) erwies sich als gleich antitoxinreich, wie das der Mutter: 1 ccm = $\frac{\text{D A N}}{5}$.

Wir fanden demnach die Milch ums Zehnfache antitoxinärmer als das mütterliche Serum, was im Vergleich mit den oben erwähnten Thierresultaten als eine sehr hohe Zahl gelten muss. Bei der Annahme, dass die Antitoxine stickstoffhaltige Körper sind, weist dieser Befund darauf hin, dass ein nicht unbeträchtlicher Antheil der N-haltigen Substanz der Milch direkt aus dem Blute stammt.

Leider scheiterten meine Versuche, später noch einmal Material von Mutter oder Kind zu erhalten, an dem Widerstande der Frau.

Literatur.

1. Ehrlich. 1892. Z. f. Hyg. u. Inf. Bd. 12. S. 183. — 2. Ehrlich und Hübener. Ebenda. Bd. 18. — 3. H. Schumacher. Ebenda. Bd. 37. S. 323. — 4. Remlinger. Annales de l'inst. Past. 1899. S. 129. — 5. R. Kraus. Wiener kl. W. 1901. — 6. H. Merkel. Münchener Med. W. 1904. No. 8. — 7. Ehrlich-Wassermann. Zeitschr. f. Hyg. u. I. 1894. S. 239. — 8. Dzierzgowski. Polnisch. Ref. Centralbl. f. allg. Pathol. etc. 1901. Bd. 12. S. 184. — 9. Wernicke. 1885. Festschr. z. 100j. Stiftgf. des medic. Friedr. Wilh.-Instituts. S. 525. — 10. Fischl und Wunschheim. Prager med. W. 1895. No. 45—52. Daselbst weitere Litteraturangaben. — 11. Behring. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 12 u. später.



IV.

Aus der medicinischen Abtheilung I des Bürgerspitals zu Strassburg (Director: Dr. G. Levy).

Cytodiagnostik eines Falles von Lymphdrüsenkrebs.

Von

E. Ducros,

Assistent am Bürgerspital.

(Volontärassistent an der medicinischen Klinik zu Strassburg im Winter-Semester 1902–1903.)

Auf der medicinischen Abtheilung I des Bürgerspitals zu Strassburg wurde im Herbst vorigen Jahres ein Fall beobachtet, der als Beitrag zur Verwerthung der Cystodiagnostik Erwähnung verdient.

Anamnese: Am 14. Sept. 1903 wird die 24jährige Fabrikarbeiterin L. J. aus Brumath mit der Diagnose: tuberculöse Peritonitis aufgenommen. Aus der sonst belanglosen Familienanamnese ist zu erwähnen, dass der Vater der Pat. an einer nicht näher bestimmbaren, rasch verlaufenen Rückenmarkserkrankung und eine Schwester an Lungenphthise starb. Die Pat. will nie krank gewesen sein, war stets regelmässig menstruirt. Luesinfection wird negirt. Vor 2 Jahren Partus. Das Kind lebte angeblich in Folge von Schwächlichkeit nur einige Tage. Die jetzige Erkrankung begann vor 1 Monat mit Appetitlosigkeit, Druck im Leib, Ausbleiben der Menses. In den letzten 14 Tagen schwollen der Leib und die Unterschenkel an, eine geringe Athemnoth trat auf.

Status: Kleine, schlanke Person. Haut und Schleimhäute blass, Muskulatur und Haut schlaff, sehr geringes Fettpolster. Vereinzelte kleine, harte Leistendrüsen. Keine Pigmentanomalien. Geringes Oedem der Unterschenkel. Reflexe normal. Rachen, Kehlkopf, Ohren, Nase, Augenhintergrund normal. Genitalien ohne Besonderheiten.

Per rectum: nihil.

Urin: Frei von pathologischen Bestandtheilen; kein Fieber.

Puls: klein, weich, mittelfrequent.

Cor: Innerhalb normaler Grenzen, Töne rein.

Pulmones: Hinten unten beiderseits 4 Querfinger breite Dämpfung. Stimmfremitus und Athmungsgeräusch darüber abgeschwächt. Sonst überall lauter Lungenschall und Vesiculärathmen.

Sputum spärlich, schleimig; mikroskopisch nichts Pathologisches, speciell keine Tuberkelbacillen.

Leber und Milz nicht vergrössert.

Das Abdomen zeigt deutliche Venenzeichnung über den seitlichen Partien, ist mässig aufgetrieben, nirgends druckempfindlich. In der Rückenlage über den höchsten Partien Darmschall, über den tieferen Dämpfung und deutliche Fluctuation.

Stuhl normal.



Therapie: Salzbäder; 3 mal tägl. 0,2 Theocin.

Verlauf: 18. Sept. 1903. Der Ascites nimmt allmälig zu. Das Befinden der Pat. ist ziemlich gut. Nur zeitweise treten diffuse Schmerzen im Leib und intensiverer Stuhldrang auf. Der Stuhl ist oft dünn, jedoch ohne Besonderheiten. Die pleuritischen Exsudate, namentlich aber das rechte sind gewachsen. Theocin wird schlecht vertragen, macht am 2. Tage bereits Erbrechen. Die Pat. bekommt daher 3 mal tägl. 1,0 Agurin. Die Diurese bleibt unverändert und schwankt tägl. zwischen 500 bis 600 ccm.

Die Nahrungsaufnahme ist sehr gering. Die Salzbäder werden weiter gebraucht.

24. Sept. 1903. Die Dämpfung r. h. reicht bis zur Spina scapulae, vorne bis zur 4. Rippe, der Stimmfremitus fehlt, Compressionsathmen. Dypnoe tritt auf. Das linke Pleuraexsudat und der Ascites haben auch etwas zugenommen.

Punction der rechten Pleura: 800 ccm seröse, leicht trübe Flüssigkeit.

Die cystodiagnostische Untersuchung derselben ergiebt: Wenig zahlreiche Erythrocyten, spärliche Lymphocyten, vorwiegend polynucleäre Leukocyten, einzelne eosinophile Zellen, ziemlich zahlreiche 2—3 elementige „Placards endothéliaux". Die Endothelzellen zeigen einen grossen Protoplasmasaum und einen Kern ca. $1^1/_2$ mal so gross wie ein Erythrocyt. Die Färbung des Protoplasmas fast so gut wie die der Kerne. Daneben finden sich noch grosse polymorphkernige, schwächer gefärbte Elemente mit grossem Protoplasmasaum.

Zur Herstellung der Präparate haben wir die Formalinalkoholhärtung und die Ehrlich'sche Triacidfärbung benutzt.

Die erste Annahme, dass in unserem Fall ein tuberculöser Process im Spiel ist, erscheint uns durch diesen auffälligen Befund sehr zweifelhaft. Auch spricht der bisherige, dauernd fieberlose Verlauf der Erkrankung eher dagegen. Auf Grund der bisher in der Cytodiagnostik gemachten Erfahrungen halten wir uns für berechtigt, den Erguss als ein durch Neoplasma bedingtes Transsudat anzusprechen. Unser Gedankengang ist dabei folgender: Die für Tuberculose typische Lymphocytose fehlt hier ganz. Da bei der Patientin keinerlei tuberculöse Veränderungen nachweisbar sind, können wir auch die bestehende Polynucleose nicht in diesem Sinne deuten. Ferner kann die bei primären tuberculösen Pleuraergüssen zuweilen in den ersten Tagen beobachtete Polynucleose bei dem Alter dieses Exsudates nicht in Betracht kommen. Endlich liegt ein Polynucleose bedingender acutinfectiöser Process hier nicht vor.

Da wir nun neben den polynucleären Elementen Endothelien und Placards antreffen, liegt bei dem Fehlen jeglicher anderer Anhaltspunkte, wie Fieber, anatomische Veränderungen in den Lungen und acute Infectionserscheinungen, die Annahme eines Transsudats sehr nahe. Als Ursache desselben kann dann bei dem normalen Herz- und Nierenbefund nur Neoplasma angenommen werden (cf. zusammenfassendes Referat „Ueber Cytodiagnostik von Dr. Albert Brion, Centralbl. f. allgem. Path. u. pathol. Anat. Bd. XIV. No. 15).

30. Sept. 1903. Der Ascites hat beträchtlich zugenommen, die Bauchdecken sind prall gespannt, die Pat. klagt. über Engigkeit, Schleim wird erbrochen. Auch der Pleuraerguss links ist gewachsen. Ueber den Lungen auscultatorisch nichts Besonderes als abgeschwächtes und Compressionsathmen in den Dämpfungsbereichen. Die



angewandten Diuretica sind alle ohne Erfolg. Von Calomel wird bei der Elendigkeit der Pat. und der Neigung zu Durchfällen abgesehen.

Punction des Abdomens: 6 Liter milchig-weisse chylöse Flüssigkeit.

Cytodiagnostik: Viel Fett, etwas Blut, ein wenig mehr Lymphocyten. Ziemlich zahlreich kleine Endothelien mit eckigem oder ovalem Kern. Vereinzelte grosse Endothelien, oft im Verband zu zweien. Spärlich polynucleäre Leukocyten.

Auf diesen Befund hin geben wir die Diagnose: tuberculöse Peritonitis endgültig auf. Freilich lässt sich das angenommene Neoplasma durch keinerlei Symptome localisiren. Für einen Sitz im Thorax ergiebt die physikalische Untersuchung keinen Anhaltspunkt. Auch im nunmehr gut palpirbaren Abdomen sind an keinem Organ irgendwelche Veränderungen nachweisbar.

Wir sehen nunmehr von jeder eingreifenden Therapie ab und beschränken uns auf rein symptomatische Behandlung.

Gegen die Schmerzen geben wir Codein, gegen die Durchfälle Opium, Bismuth, Tannalbin, auch ohne bestimmten Erfolg. Die Stuhlgänge sind nie charakteristisch. Der spärliche Urin ist dauernd normal. Die Pat. verfällt zusehends.

6. Oct. 1903. Die Dämpfung l. h. erreicht jetzt die Spina scapulae und nimmt den Traube'schen Raum ein. Auch die Transsudate der rechten Pleura und des Peritoneums wachsen wieder an. Die Schmerzen im Abdomen nehmen zu. Morphin per os.

Punction der linken Pleura: 800 ccm hämorrhagische Flüssigkeit.

Cytodiagnostik: Viel Blut, ziemlich reichlich Lymphocyten, auch polynucleäre Leukocyten, zahlreiche kleine, einkernige Endothelien mit deutlichem Protoplasmasaum, hie und da in 2—3 elementigen Verbänden.

Am 15. u. 16. October wird die höchste Abendtemperatur mit 37,8 beobachtet, sonst hat sie 37,0 selten überschritten.

Unter zunehmender Kachexie verläuft der Transudationsprocess unaufhörlich weiter.

Der übrige Körperbefund bleibt unverändert. Ueber den Lungen sind nie Rasselgeräusche hörbar. Die Oedeme der unteren Extremitäten nehmen allmälig zu. Die täglichen Urinmengen sind jetzt etwas geringer: 400—500 ccm. Ganz vereinzelt tritt etwas Albumen auf, nie über $^1/_4$ pM., niemals Indican in bedeutsamem Quantum und auch nie die Ehrlich'sche Diazobenzolreaction.

15. October 1903. Zweite Punction des Ascites: 5 Liter wie oben beschaffene Flüssigkeit. Durch ein Versehen wird dieselbe zur Cytodiagnostik unbrauchbar gemacht.

Die Pleurahöhlen füllen sich auch allmälig wieder an und es wird abwechselnd punctirt.

Am 23. Oct. 1903 zum 2. Mal. Rechte Pleura: 1000 ccm seröse Flüssigkeit.

Cytodiagnostik: Wenig Blut, spärliche Lymphocyten, mässig reichlich polynucleäre Elemente, überwiegend Placards, bis zu 10 elementigen und darüber (Endothelfetzen).

Am 30. October 1903 zum 2. Mal die linke Pleura: 1000 ccm hämorrhagischer Flüssigkeit.

Cytodiagnostik: Viel Blut, sehr wenig Lymphocyten, etwas reichlicher polynucleäre Leukocyten, zahlreiche Placards bis zu 8 elementigen.

Am 14. Nov. 1903 zum 3. Male der Ascites, 6 Liter chylöse Flüssigkeit.

Cytodiagnostik: Wenig Blut, viel Fett, wenig polynucleäre Elemente, spärliche eosinophile Zellen, sehr grosse einzelne Endothelien, daneben bis zu 20 elementigen

Placards mit polymorphen, schlecht färbbaren Kernen und auch kleinere rundzellige Elemente mit deutlichem Protoplasmasaum.

Am 10. Nov. 1903 zum 3. Male die rechte Pleura: 900 ccm leicht hämorrhagische Flüssigkeit.

Cytodiagnostik: Ziemlich viel Erythrocyten und eosinophile Zellen, viel polynucleäre Leukocyten, spärliche Lymphocyten, zahlreiche 2—3 elementige Placards.

Am 19. Nov. 1903 zum vierten Male der Ascites: 5 l chylöse Flüssigkeit. Der physikalische Befund des Abdomens ist unverändert; nirgends ist etwas von Tumor nachzuwiesen. Es besteht nur ein gewisser Grad von Druckempfindlichkeit.

Cytodiagnostik: Durchaus der gleiche Befund wie bei der dritten Punction, vielleicht etwas weniger von den grossen Endothelien, deren Dimension etwa das Sechsfache eines Erythrocyten beträgt.

Am 25. Nov. 1903: Zum dritten Male die linke Pleura: 1000 ccm hämorrhagische Flüssigkeit.

Cytodiagnostik: Viel Blut, sehr wenig Lymphocyten, etwas mehr polynukleäre Leukocyten, zahlreiche bis zu 8-elementige Endothelfetzen.

Ueber den Lungen: Reines, abgeschwächtes Vesicularathmen.

Zunahme der Oedeme, die jetzt die Oberschenkel, die Genitalien und die Bauchdecken unten ergriffen haben.

Am 28. Nov. 1903: Exitus letalis.

Sectionsbefund: Je 1 l blutiger Flüssigkeit in beiden Pleuren. Wohl etwas Verwachsung, keine Knötchen an ihnen. Am Peritonealüberzug des Zwerchfells miliare Knötchen von weisser Farbe (krebsig). $2^1/_2$ l trüber, grünlich gelber, chylöser Flüssigkeit in der Bauchhöhle. Auf dem mittleren Theil des Dünndarms strotzend mit Chylus gefüllte Lymphgefässe. Straffes Mesocolon. Aeusserste Spitze des Processus vermiformis in Verbindung mit einem Krebsknoten, der an der Linea innominata sitzt. An der Aorta nur unbedeutende Sklerosen. In einzelnen Beckenvenen Thromben. Kleiner, steifer Uterus. Beide Eierstöcke verwachsen, fast kirschgross. Weissliche, wohl krebsige Massen in ihnen. Die Leber enthält viele rothe atrophische Stellen. Auch etwas Verdickung der Glisson'schen Kapsel, namentlich nach dem Hilus zu. Die Vena portae liegt in straffes Gewebe eingebettet. Am Leberende der Vena cava ist die Wand verdickt, innen sind Längswülste gebildet. Nieren: Links: Zwei kleine weisse Infarkte; rechts: Ein grösserer. Nichts im Nierenbecken. Beide Nebennieren etwas gross; sehr derb; Rinden- und Marksubstanz beiderseits stark geröthet. Mesenterialdrüsen stark vergrössert, namentlich die zum Ileum gehörenden bis kirschengross, grösstentheils markig-weiss, z.Th. auch blutig gefärbt. Beide Ligg. lata etwas straff und kurz. Stärker vergrösserte Lymphdrüsen längs des Pankreas, sowie neben dem Ductus choledochus und cysticus. Gallenwege wegsam. Galle hellgelb. Gallenblase dünnwandig. Im Hilus der Lunge bis wallnussgrosse, stark markig beschaffene Lymphdrüsen (mikroskopisch: krebsig; Prof. Dr. v. Recklinghausen), auch eine schwarzrothe. Nichts besonderes an den Halstheilen oder an den Halslymphdrüsen. In dem Pylorustheil und der Magenmitte starke weisse Schleimhautwülste, noch stärker im Duodenum. Nirgends jedoch Ulcerationen wahrzunehmen. Atelectasen in den Basaltheilen der Lungen.

Diagnose: Lymphdrüsenkrebs (Prof. Dr. v. Recklinghausen).

Unsere Annahme wurde also durch den Sectionsbefund bestätigt.

Dieser Fall erschien uns nach zwei Richtungen hin der Beschreibung werth. Erstens sind die cytodiagnostischen Untersuchungen an Fällen von malignen Neoplasmen mit Ergüssen in den serösen Höhlen offenbar ihres geringeren Vorkommens wegen bisher am wenigsten zahlreich. Zweitens weicht unser Fall von der auf Grund der bisherigen Beobachtungen



aufgestellten Regel in einem Punkte ab. Während in den meisten Fällen die „Placards", je älter das Transsudat ist, desto spärlicher werden, finden sich bei unserem Falle in den letzten Punctionsflüssigkeiten nach dreimonatlicher Dauer der Erkrankung die Endothelfetzen nicht nur nicht vermindert, sondern den andern zelligen Elementen gegenüber sogar vermehrt.

Bei dem völligen Fehlen von nachweisbaren Organveränderungen war hier die Cytodiagnostik, wie schon oben erwähnt, von entscheidender differentialdiagnostischer Bedeutung. Die gewöhnlichen Untersuchungsmethoden mussten uns zur Diagnose: tuberculöse Polyserositis führen. Allein der cytodiagnostische Befund ermöglichte es uns, die prognostisch relativ günstige tuberculöse Polyserositis auszuschliessen und die Diagnose: malignes Neoplasma zu stellen.

V.

Das Verhalten der Kohlensäure im Magen.

Von

Dr. **Karl Loening,**

Assistent an der medicinischen Klinik in Halle.

(Volontärarzt an der medicinischen Klinik in Strassburg im Sommer-Semester 1903.)

Ueber die Wirkung kohlensäurehaltiger Getränke liegen eine grössere Anzahl von Arbeiten vor. Trotzdem ist die Bedeutung der freien Kohlensäure im Magen noch nicht sicher gestellt.

Riegel[1]) meint, dass diese Unsicherheit an dem Mangel an Experimentaluntersuchungen über die Wirkung der Kohlensäure auf die Magen- und Darmfunctionen liege, die bisher keine einheitlichen und entscheidenden Resultate ergeben haben.

Zur Lösung der Frage nach der Wirkung ist aber vorerst nöthig zu untersuchen, was aus der in den Magen eingeführten Kohlensäure wird.

Untersuchungen darüber liegen nur in spärlicher Zahl vor, da eine grosse Anzahl der Autoren, die über die therapeutische Wirkung der Kohlensäure geschrieben haben, auf die Frage nach der Resorption vom Magen aus, nicht eingehen.

Husemann[2]) giebt an, dass man bei dem Mangel genauerer Versuche aus Vergiftungserscheinungen und aus der Wirkung der Kohlensäure auf das Nervensystem deren Resorbirbarkeit geschlossen habe.

Dieser und andere Autoren beobachteten, dass der leere Magen Kohlensäure resorbire, der mit Nahrungsmitteln angefüllte dieselbe aber vorzugsweise durch Ructus nach aussen befördere.

Nach Schmiedeberg[3]) durchdringt die Kohlensäure die Magenwandung von allen Seiten und wird dann nicht, wie andere Säuren, in den Geweben vollständig neutralisirt, sondern ist hier bei genügender Menge gleichzeitig als Bicarbonat und im absorbirten Zustande enthalten.

Einen anderen Standpunkt nehmen Braun[4]) und Quincke ein. Ersterer

1) Riegel, Erkrankungen des Magens. 1897.
2) Husemann, Handbuch der gesammten Arzneimittellehre. II. Bd. 1875.
3) Schmiedeberg, Arzneimittellehre. 3. Aufl.
4) Braun, Balneotherapie. 1873.



glaubt, dass eine Resorption nur stattfinde, wenn grössere Mengen eingeführt werden, dass jedoch kleinere Quantitäten keineswegs schnell resorbirt, sondern entweder nach oben entfernt, oder mit dem Wasser in den Darm getrieben werden.

Auch nach Quincke[1]) findet nur eine sehr langsame Resorption der Kohlensäure vom Magen aus statt. Ausser den Ructus beim Menschen zeigten ihm auch Beobachtungen an einem Magenfistelhunde, dass die Kohlensäure viel länger wie 5 Minuten im Magen verweile. Er gründet auf diese mangelhafte Resorption seine Anschauung, dass die Kohlensäure nicht vom Blute aus diuretisch wirke, sondern durch Reizung der sensiblen Magennerven und durch eine schnellere Resorption des in den Magen eingeführten Wassers.

Im Gegensatz zu Quincke beobachtete von Mering[2]) bei seinen Experimenten über die Funktion des Magens, dass dieses Organ von Sodawasser kein Wasser, wohl aber Kohlensäure in reichlicher Menge resorbire.

Diese Beobachtung v. Mering's ist seitdem nicht nachgeprüft worden und da auch v. Mering selbst keine zahlenmässigen Bestimmungen damals gemacht hatte, schien es uns von Interesse, seine Beobachtungen zu prüfen und eventuell zu erhärten.

In erster Linie stellte ich Versuche an über die Resorption der Kohlensäure, die mit destillirtem Wasser eingeführt wurde. Die Beobachtungen fanden sowohl an Menschen, wie an Hunden statt.

Auf letztere sei zunächst eingegangen.

Es wurden in allen Fällen kräftige junge Hunde von verschiedener Grösse genommen. Dieselben hungerten vorher 24—48 Stunden. In leichter Narkose ward den Thieren der Pylorus fest unterbunden und die Bauchhöhle wieder gut geschlossen. Darauf wird ein dicker Magenschlauch vom Munde aus eingeführt und am Hals der Oesophagus aufgesucht und zur Ligatur vorbereitet.

Der Magenschlauch wird mit einer sogenannten Siphonflasche verbunden, welche kohlensäurehaltiges Wasser enthält. Da mir Flaschen zur Selbstbereitung kohlensäurehaltiger Getränke mittelst kleiner Kohlensäurebomben — sogenannte Sparkles — zur Verfügung standen, konnte destillirtes Wasser genommen werden.

Nun wird eine gewisse Quantität in den Magen hineingebracht und nach Herausziehen der Sonde schnell der Oesophagus am Hals unterbunden.

Vor und nach dem Versuch wird eine Probe dem Siphon entnommen zur Bestimmung des Kohlensäuregehaltes der Flüssigkeit.

1) H. Quincke, Ueber die Wirkung kohlensäurehaltiger Getränke. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. VII. 1877.

2) v. Mering, Ueber die Function des Magens. XII. Congr. f. innere Medicin. Wiesbaden 1893. Vergl. auch Therapeut. Monatsh. 1893.



Nach bestimmten Zeiten wird das Thier getödtet. Oesophagus und Magen werden herausgenommen. Die im Magen enthaltene Flüssigkeit wird gut durchgeschüttelt, der Oesophagus nach Abklemmen an der Cardia mit einer Flasche verbunden und in diese die Flüssigkeit hineingebracht.

Zur Bestimmung der Kohlensäure diente eine Pettenkofer'sche Röhre, in der Barytwasser von bekanntem Titre enthalten war. Durch den gesammten Bestimmungsapparat wurde kohlensäurefreie Luft gesaugt.

Die Anordnung der Kohlensäure-Bestimmung war ähnlich der von Lohnstein und Dronke[1]) angegebenen.

Der Apparat musste 1 bis 2 Stunden im Gang gehalten werden, um mit Sicherheit alle Kohlensäure zu bestimmen.

Versuch I. Mittelgrosser Hund wird in der geschilderten Weise nach 24stünd. Hungern operirt. Es werden 400 ccm mittelst Siphon in den Magen gebracht.

Abdomen zeigt in der Magengegend und in seiner ganzen oberen Hälfte stark tympanitischen Schall. Der Hund athmet gut. Nach $1/2$ Stunde wird das Thier getödtet und im Mageninhalt die Kohlensäure bestimmt.

Der Mageninhalt beträgt 398 ccm klare Flüssigkeit. Dieselbe enthält 152,4 mg CO_2, also auf 100 ccm = 38,3 ccm CO_2. Die Controllprobe enthält auf 100 ccm 275,6 mg CO_2. Mithin sind resorbirt 237,3 mg CO_2.

Versuch II. Kleiner Hund.

6 Stunden vor dem Versuch Ausspülen des Magens, bis das Wasser klar abläuft. Das Versuchswasser wird 2 Stunden im Magen gelassen.

In 100 ccm der Probe sind	276,8 mg CO_2,
„ 100 „ des Mageninhalts sind . . .	26,5 „ „
Mithin resorbirt	250,3 mg CO_2.

Eingebracht waren in den Magen 265 ccm kohlensäurehaltiges Wasser; während 262 ccm Flüssigkeit wiedergewonnen werden konnten.

Nach dem Versuch wurde der Magen mit kohlensäurefreiem Wasser ausgespült. Das Spülwasser enthielt keine nennenswerthen Mengen von Kohlensäure.

Versuch III. 250 ccm kohlensäurehaltiges Wasser werden 30 Minuten im Magen gelassen.

Vor dem Versuche in 100 ccm . .	301,9 mg CO_2,
nach „ „ „ 100 „ . .	52,16 „ „
Mithin resorbirt	249,74 mg CO_2.

Versuch IV. Grosser Jagdhund. 475 ccm kohlensäurehaltiges Wasser werden 10 Minuten im Magen gelassen.

Vor dem Versuch in 100 ccm . .	396,9 mg CO_2,
nach „ „ „ 100 „ . .	71,8 „ „
Mithin resorbirt	325,1 mg CO_2.

In beiden Fällen trübte sich Barytwasser durch die Spülflüssigkeit nicht.

1) H. Lohnstein und F. Dronke, Ueber den Einfluss des Salzbrunner Oberbrunnens auf die Zusammensetzung des Harns. Therapeut. Monatsh. 1893.



Ausserdem wurden eine Anzahl Versuche am Menschen angestellt, deren Resultate in folgender Tabelle zusammengestellt sind. Die Thierversuche sind der Uebersicht halber in den Anfang der Tabelle eingefügt.

Versuch am	Menge des getrunkenen CO_2 haltig. Wassers in ccm	Zeit des Verweilens im Magen in Minuten	CO_2 in 100 ccm der Probe	CO_2 in 100 ccm des Mengeninhalts	Resorbirt auf 100 ccm	Resorption in pCt. der CO_2
Hund	265	120	276,8	26,5	250,3	90
Hund	400	30	275,6	38,3	237,3	86
Hund	250	30	301,9	52,16	249,74	82
Hund	475	10	396,9	71,8	325,1	82
Mann, 43 Jahre . .	275	10	537,32	263,28	274,04	53
Derselbe	250	5	502,80	237,68	255,28	51
Derselbe	250	5	366,96	162,12	204,84	56
Frau, 29 Jahre . .	200	2	242,22	145,20	97,02	40
Dieselbe	450	10	423,27	111,76	311,51	74
Mann, 29 Jahre . .	450	30	433,7	88,6	345,1	80
Derselbe	295	15	274,8	57,4	217,4	79

Diese Versuche beweisen, dass der Magen in erheblichem Grade Kohlensäure, welche ihm mit Wasser zugeführt wird, resorbirt.

Die Resorption findet in den ersten Minuten sehr rasch statt, sodass über die Hälfte der Kohlensäure nach fünf Minuten, dreiviertel nach zehn bis fünfzehn Minuten resorbirt sind.

Dann wird die Resorption stark verlangsamt und nach etwa einer Stunde ist nur noch ein kleiner Rest von Kohlensäure übrig, der entweder ausserordentlich langsam oder überhaupt nicht resorbirt wird.

In dem ersten Versuch sind z. B. 90 pCt. der eingeführten Kohlensäure verschwunden.

Dass ein geringer Rest der Kohlensäure nicht resorptionsfähig zu sein scheint, darf uns nicht wundern. Wir weisen zur Erklärung auf die Versuche Schierbecks[1]) hin, welcher fand, dass vom Magen aus in vollständig kohlensäurefreies Wasser Kohlensäure ausgeschieden wird.

Die Schierbeck'schen Resultate stehen mit den unsern natürlich nicht im Widerspruch, da die von uns eingeführten Kohlensäuremengen viel grösser sind, als die in jenen Versuchen vom Magen ausgeschiedenen. Ueber die Resorption der Kohlensäure im Magen hat auch Schierbeck keine Versuche angestellt.

Ausser den Versuchen mit kohlensaurem Wasser stellten wir noch einige mit kohlensäurehaltigem Alkohol an, ein in der Praxis nicht unwichtiges kohlensäurehaltiges Getränk.

Die Versuchsanordnung ist die gleiche wie oben.

1) K. P. Schierbeck, Ueber Kohlensäure im Ventrikel. Skandinav. Archiv. Bd. III. 1892.



Versuch XII. Dekrepider Hund. Nach 24stündigem Hungern werden 250 ccm kohlensäurehaltigen 10proc. Alkohols eingeführt.

In 100 ccm der Probe sind . . . . . . 233,28 mg CO_2,
„ 100 „ des Mageninhalts sind . . . 187,7 „ „

Mithin resorbirt 45.58 mg CO_2 = 20 pCt.

Die Flüssigkeit verweilte 7 Minuten im Magen.

Versuch XIII. Kräftiger junger Hund erhält 315 ccm 10proc. Alkohols.

Nach 25 Minuten Tödten des Thieres. Es werden 285 ccm Flüssigkeit wiedergewonnen.

In 100 ccm der Probe sind . . . . 296,4 mg CO_2,
„ 100 „ des Mageninhaltes sind . . . 54,6 „ „

Mithin resorbirt 241,8 mg CO_2 = 80 pCt.

Nach diesem letzten Versuch und nach zwei weiteren an einem gesunden Mann angestellten Versuchen, in denen nach 10 Minuten 70 pCt., nach 15 Minuten 65 pCt. resorbirt waren, ist anzunehmen, dass auch aus alkoholischen Getränken Kohlensäure in reichlicher Menge vom Magen resorbirt wird. Die geringe Resorptionsfähigkeit des Magens in Versuch XII ist auf den elenden Zustand des Hundes zurückzuführen — der Versuch musste abgekürzt werden, da der Hund einging. Hieran schliesst sich auch ein Versuch an einem isolirten Hundemagen. Wir konnten in einem solchen todten Magen weder ein Verschwinden der Kohlensäure, noch eine Abnahme des Alkoholgehaltes nachweisen, ob wir den Magen an der Luft aufhingen, oder in Wasser von 37 ° aufbewahrten.

Die Alkoholresorption vom Magen aus wurde durch den Kohlensäuregehalt desselben nicht gehindert.

Wir möchten zum Schluss noch darauf hinweisen, dass in dem Versuch I, in welchem die Flüssigkeit 30 Minuten im Magen verweilte, von 400 ccm Flüssigkeit 398, im Versuch II, in dem der Magen erst nach zwei Stunden geöffnet wurde, von 265 ccm 262 wieder erhalten wurden. Eine Wasserausscheidung scheint also bei der Kohlensäureresorption im Magen nicht stattzufinden.

Andererseits sprechen die Zahlen für eine vollständige Unfähigkeit des Magens Wasser zu resorbiren, „auch in physikalisch-chemischer Beziehung“, während Bönniger[1]) eine ganz geringe Resorption im Laufe von einer Stunde beobachtet hat.

1) Bönniger, Ueber die Resorption im Magen. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 50. 1903.



VI.

Aus der medicinischen Universitätsklinik zu Königsberg (Director: Professor Dr. Lichtheim).

Ueber das Vorkommen epileptischer Krämpfe beim Coma der Diabetiker.

Von

Dr. J. Lossen,

früherem Assistensarzt der Klinik. jetzt Assistent der medicinischen Univ.-Klinik in Strassburg.

Dass Diabetiker häufig unter schweren nervösen Erscheinungen und tiefem Coma zu Grunde gehen, ist eine seit langem bekannte Thatsache. Kussmaul (15) war der Erste, der eine eingehende Darstellung der Symptomatologie des diabetischen Comas gab. Seine Schilderung fand man in der Folge bei den meisten Fällen bestätigt und man hat gerade diese Art von Coma, die vorwiegend durch eine stark dyspnoische, vertiefte Athmung charakterisirt ist, als Coma diabeticum bezeichnet. Diese Benennung ist keine glückliche; denn es kommen neben der von Kussmaul beschriebenen Form auch noch anders geartete, comatöse Zustände bei Diabetikern vor, bei denen das grosse Athmen fehlt, hingegen andere dem Kussmaul'schen Coma fehlende Erscheinungen von Seiten des Centralnervensystems auftreten, so besonders tonisch-klonische Krämpfe der Muskulatur. Geeigneter wäre es, die der Kussmaul'schen Schilderung entsprechenden Fälle als Coma dyspnoicum zu bezeichnen und ihnen die Fälle von Coma diabeticum non dyspnoicum gegenüberzustellen. Unter letzteren müssen wir das durch die diabetische Stoffwechselstörung selbst verursachte nicht dyspnoische Coma von dem durch irgendwelche Complicationen bedingten unterscheiden (Coma diabeticum non dyspnoicum — Coma bei Diabetes).

Complicationen, die unter comatösen Zuständen zum Exitus führen, können mit dem Diabetes in einem ursächlichen Zusammenhang stehen, oder ihm coordinirt oder ganz unabhängig von ihm sein. So ist es bekannt, wie sehr der Diabetes zur Phthisis pulmonum und zu septisch-pyaemischen Processen disponirt, und solche erschöpfenden Krankheiten führen nicht selten unter Coma zum Tode. Eine häufige Complication des Diabetes ist die chronische Nephritis, die zum urämischen Coma

führen kann. Ferner können bei einem durch organische Erkrankungen des Gehirns bedingten Diabetes comatöse Zustände auftreten, die auf das Gehirnleiden selbst zurückgeführt werden müssen. In andern Fällen bleibt es dunkel, ob es sich um eine zufällige Complication oder um einen Zusammenhang des Diabetes mit der zum Coma führenden Krankheit handelt. So ist die Stellung der Epilepsie, die im Status epilepticus enden kann, zum Diabetes noch eine strittige [cf. Ebstein (2)].

Die Fälle von nichtdyspnoischem Coma sind bei Diabetikern ziemlich selten und beanspruchen besonders deshalb unser Interesse, weil sich in jedem Falle die Frage erhebt, ob und in welchem Zusammenhang die nervösen Erscheinungen mit den diabetischen Stoffwechselstörungen stehen. Wir hatten in der Königsberger Klinik Gelegenheit, in kurzer Zeit zwei Fälle zu beobachten, die, so verschieden auch sonst ihr Verlauf war, durch das Auftreten epileptischer Krämpfe ausgezeichnet sind.

I. Sara S. 25 J. Russische Jüdin aus Kowno. 28. Octbr. bis 19. Novbr. 1902.
Familienanamnese ohne Belang. Ehemann und ein Kind gesund. 2 Aborte.

Als Kind Masern, sonst bis zum Beginn des jetzigen Leidens stets gesund. Seit ca. 1 Jahre zunehmendes Schwächegefühl und Abmagerung. Ohne irgend welche localen Beschwerden. Seit 4—5 Monaten Polyurie mit häufigem Harndrang; Pat. muss auch des Nachts mehrmals Urin lassen; sehr starker Durst und Hunger, so dass Pat. oft des Nachts aufsteht, um Nahrung zu sich zu nehmen.

Seit 1 Monat Husten mit gelblichem Auswurf, Schmerzen auf der Brust. Keine Fiebererscheinungen.

Aufnahmestatus: Kleine gracil gebaute Frau mit schwacher Muskulatur und sehr geringem Fettpolster. Haut von normaler Farbe und Feuchtigkeit. Schleimhäute etwas blass. Keine Exantheme. Geringes Oedem an beiden Unterschenkeln. Pupillenreaction etwas träge. Patellar- und Achillessehnenreflexe schwach. — Thorax flach. Athmung o. B. Ueberall normaler Lungenschall. Ueber der rechten Spitze reichliches Giemen und vereinzelte grossblasige, klanglose Rasselgeräusche. Herz von normaler Grösse, etwas unreiner erster Ton. Puls: regelmässig, kräftig, von guter Füllung und Spannung; 80—100. — Abdomen o. B. Leber und Milz nicht fühlbar, percutorisch nicht vergrössert.

Harn: hellgelb, etwas trübe, sauer. Spec. Gewicht 1042. Hauch Albumen. 8,9 pCt. Dextrose. Schwache Eisenchloridreaction; deutliche Acetonreaction.

Im Harnsediment: vereinzelte Blasenepithelien und Leukocyten. Keine rothen Blutkörperchen, keine Nierenbestandtheile.

Während des klinischen Aufenthaltes erfreute sich die Kranke im Ganzen eines guten Allgemeinbefindens: nur hin und wieder klagte sie über geringe Kopfschmerzen und Druck in der Magengegend. Geringer Husten. Vorwiegend eitriges, leicht geballtes Sputum; bei wiederholten Untersuchungen keine T.-B.

Ueber den Harnbefund und die Diät giebt die folgende Tabelle Auskunft.

In der Nacht vom 18. zum 19. Novbr. findet die Nachtschwester die Kranke, die sich am Tage zuvor völlig wohl gefühlt und über keinerlei Beschwerden geklagt hatte, mitten im Krankensaal stehend. Sie ist bei vollem Bewusstsein und behauptet nicht mehr sehen zu können. Zum Bett zurückgeführt, verlässt sie dasselbe bald wieder und kann es dann nicht mehr wieder finden. In der folgenden Zeit stöhnt und schreit sie wiederholt. Etwa um 12 Uhr tritt ein kurz dauernder



Datum	Kost	Harnmenge	Spec. Gewicht	Fe_2Cl_6 Reaction	Acetonreaction	Zucker in pCt.	Zucker in g	Linksdrehung des vergohrenen Harns*)	Körpergewicht Morg.	Körpergewicht Abd.	Nettocalorien pr. kg Körpergew.	Ordination
29./30. Oct.	Gemischte klinische Kost	6200	1042	0	0	6,5	403,0	—	—	37	—	—
30./31. „	„	8200	1031	0	0	7,2	590,4	—	38	37	—	—
31. Oct. bis 1. Nov.	„	8000	1030	0	0	7,2	576,0	—	39	37,5	—	—
November												
1./2.	„	5400	1033	0	0	7,5	405,0	—	39	37	—	—
2./3.	„	9300	1032	0	0	6,9	641,7	—	38,5	36.5	—	—
3./4.	760 g Brot, 350 g Fleisch, ausserd. Kartoffeln u. Butter	4400	1035	0	0	7,4	325,6	—	40	37,5	—	Nat. bic. 2 × 1 Theelöffel
4./5.	„	6000	1034	0	0	7,4	444,0	—	38,5	36,5	—	„
5./6.	„	3800	1034	0	0	7,4	281,2	—	38,5	36	—	„
6./7.	150 g Brot, 250 g Fleisch, 120 g Butter, = 1688 Cal.	4000	1034	deutlich	mässig stark	8,7	348,0	—	39,2	36.6	—	„
7./8.	„	4200	1026	sehr stark	sehr stark	3,5	147,0	0	37	36	29,3	„
8./9.	„	5000	1028	„	„	5,0	250,0	0	37,5	36,7	17,9	„
9./10.	„	4000	1029	„	„	5,4	216,0	—	38.4	37	20,9	„
10./11.	120 g Brot, 300 g Fleisch, 120 g Butter = 1751 Cal.	4600	1030	mässig stark	mässig stark	5,8	266,8	—	39	37,5	16,8	„
11./12.	„	3200	1028	sehr stark	sehr stark	3,4	108,8	—	39,4	37,5	33,1	„
12./13.	„	2600	1028	stark	„	3,4	88,4	—	40	39	34,7	„
13./14.	„	2800	1029	sehr stark	„	3,1	86,8	0,5	40,5	39,4	34,4	„
14./15.	350 g Fleisch, 120 g Butter = 1438 Cal.	2600	1021	„	„	1,3	33,8	0,6	42	40,4	30,9	Nat. bic. 3 × 1 Theelöffel
15./16.	„	3400	1021	„	„	0,2	6,8	—	43,9	44,3	32,1	„
16./17.	„	4000	1013	„	mässig stark	0,3	12,0	0,3	42,2	41	33,0	„
17./18.	„	4200	1014	„	„	0,4	16,8	—	43	40	31,4	„

*) Hier und im Folgenden ist die Linksdrehung des vergohrenen, mit Plumb. acet. geklärten Harns in Procenten entsprechend dem Drehungsvermögen der Dextrose angegeben, wie man sie bei der Polarisation mit dem Zuckerrohr direct abliest. Eine quantitative Berechnung der Oxybuttersäuregehaltes aus diesen Werthen ist wegen des veränderten Drehungsvermögens der β-Oxybuttersäure in bleihaltigen Flüssigkeiten nicht möglich. Vgl. Magnus-Levy, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 42 S. 168. 1899.

Krampfanfall mit heftigen Zuckungen im ganzen Körper auf; danach bleibt Pat. bewusstlos. Im Laufe der folgenden halben Stunde können 3 solche Anfälle vom Arzt beobachtet werden. Sie beginnen alle mit clonischen Zuckungen im linken Arm, auf welche ein ca. 1/2 Minute anhaltendes tonisches Stadium folgte, während dessen der linke Arm im Schultergelenk gehoben, im Ellenbogengelenk gebeugt gehalten wurde und die Hand eine der sog. „Geburtshelferhand" ähnliche Stellung einnahm. (Volarflexion des Carpus, mässige Beugung der Grundphalangen bei Streckung der Mittel- und Endphalangen der Finger, Adduction des Daumens.) Die tonische Starre verbreitet sich



dann über den rechten Arm und die Beine und wird schliesslich von heftigen Zuckungen der gesammten Muskulatur auch der des Gesichtes abgelöst. Dabei tritt Schaum vor den Mund, der manchmal blutig gefärbt ist. Die Pupillen sind sehr weit, R > L und reagiren auf Lichteinfall nicht. Die generellen Zuckungen dauern etwa 2 Minuten. Danach athmet Pat. noch einige Secunden lang sehr tief, dann stellt sich die normale, ein wenig beschleunigte Athmung wieder ein. Während der ca. 10 Minuten dauernden anfallsfreien Intervalle liegt Pat. ruhig da und ist völlig bewusstlos. Die Pupillen sind von mittlerer Weite und reagiren auf Lichteinfall etwas träge, aber deutlich.

Von 12 bis $^1/_2$2 Uhr a. m. sind im Ganzen 8 derartige Anfälle erfolgt. Um diese Zeit kehrt das Bewusstsein wieder: die Kranke wird sehr unruhig, wirft sich im Bett hin und her, klagt über heftige Kopfschmerzen und fleht um Hülfe. Sie sagt, sie sei plötzlich schwer krank geworden und müsse jetzt sterben.

Auf Fragen antwortet sie ziemlich gut. Sie behauptet noch immer nichts sehen zu können. Der Augenhintergrund ist normal. Die Augapfelbewegungen sind nach allen Richtungen frei; der Blick ist gewöhnlich nach rechts gerichtet. Die Gesichtsmuskulatur zeigt keine Lähmungserscheinungen. Ebenso bestehen an den Extremitäten keine Lähmungen; auch stärkere Sensibilitätsstörungen scheinen zu fehlen.

Allmälig schwindet das Sensorium unter zunehmender Unruhe mehr und mehr, und es stellen sich von Neuem Krampfanfälle ein, die den oben geschilderten Verlauf nehmen. In den Pausen ist die Pat. bewusstlos, schreit aber anfangs noch viel. Subcutane Infusion von 600 ccm einer physiologischen NaCl-Lösung mit 5 proc. Na_2CO_3 an verschiedenen Stellen der Brusthaut. Dabei grosse Unruhe.

Im weitern Verlauf der Nacht wiederholen sich die Anfälle in steigernder Frequenz. Der Verlauf bleibt im Wesentlichen der oben beschriebene. Häufig wird Harn während der Krampfanfälle entleert. In den Pausen ist die Pat. ruhig. Die Athmung ist leicht, beschleunigt, nicht vertieft und regelmässig.

Während der Morgenstunden werden die Anfälle seltener; sie beginnen meistens mit Zuckungen im linken Arm und während des allgemeinen clonischen Stadiums ist die linke Körperhälfte gewöhnlich stärker betheiligt, als die rechte. Doch wird einmal auch das umgekehrte Verhalten beobachtet. Während der immer länger werdenden anfallsfreien Intervalle, besonders kurz vor dem Einsetzen eines neuen Anfalls treten häufig einzelne Zuckungen oder Bewegungen (Erheben der Arme, Verziehen des Gesichtes etc.) auf. Das Bewusstsein bleibt völlig erloschen. Pat. liegt in den Intervallen ganz ruhig da und schreit nicht mehr. Die Extremitäten sind schlaff, die Füsse in Aussenrotation. Die Patellarreflexe fehlen. Die Anfälle werden immer seltener und bleiben schliesslich ganz aus. Die Temperatur steigt von 4 Uhr morgens bis 12 Uhr mittags von 37,0° auf 41,3° C.

Eine geringe mit dem Katheter entnommene Harnmenge ist klar und enthält eine deutliche Spur Albumen. Die Trommer'sche Zuckerprobe und die Seliwanoff'sche Laevulosereaction fallen positiv aus. Rechtsdrehung 0,3—0,4. Im Sediment einzelne Leukocyten; keine Cylinder.

$7^3/_4$ Uhr a. m. beginnendes Lungenödem. $12^3/_4$ Uhr p. m., 13 Stunden nach dem ersten Krampfanfall — Exitus letalis.

Autopsie 20. Novbr. Auszug aus dem Sectionsprotokoll:

Dura mässig gespannt; mässiger Hydrops meningeus. Neben der Art. basilar. ein kleines, kaum linsengrosses cystoides Gebilde, das, wie mir Herr Professor M. Askanazy freundlichst mittheilt, mikroskopisch reichlich grosse, glykogenhaltige, von Vacuolen durchsetzte Zellen enthielt, also aus Chordaelementen bestand. Die basalen Arterien ohne Veränderungen. Hirnsubstanz auffallend fest, hyperämisch, im Uebrigen o.B.

In beiden Pleurahöhlen Adhäsionen. Liquor pericard. etwas vermehrt. An der Aortenintima Verfettungsflecke. Beide Lungen blutreich, ödematös, frei von Infiltraten: Bronchialschleimhaut beiderseits geröthet.

Milz ziemlich derb, an umschriebenen Stellen sehr blutreich. Einzelne Lymphdrüsen im Mesententerium bis zu Bohnengrösse geschwollen. Pankreas von normaler Grösse und Consistenz. Beide Nebennieren etwas derb. Nieren ziemlich schlaff und blutreich, sonst o. B. Leber etwas derb und blutreich, im Uebrigen o. B. Im Dünndarm sind die Peyer'schen Plaques etwas hyperämisch.

Wir haben es hier mit einem wahrscheinlich seit etwa einem Jahr bestehenden Diabetes bei einer jungen Frau zu thun, der jedenfalls zu den schweren Formen gezählt werden muss. Die tägliche Zuckerausscheidung bei gemischter Kost steigt bis über 600 g. — Trotzdem finden sich zunächst keine Zeichen einer abnormen Säurebildung. Die bei der Aufnahme vorhandene schwache Eisenchlorid- und deutliche Acetonreaction verschwinden bereits am nächsten Tage und kehren erst bei einer wesentlichen Beschränkung der Kohlehydrate (150 g Brod) wieder, um rasch stärker zu werden, besonders nach gänzlicher Entziehung der Kohlehydrate. Auch β-Oxybuttersäure lässt sich jetzt durch Linksdrehung des vergohrenen Urins nachweisen. Dabei bleibt die Reaction des Harnes wenigstens zunächst bei grossen Dosen von Natr. bicarbon. alkalisch oder neutral. — Am 5. Tage der Kohlehydratentziehung treten dann plötzlich ohne irgend welche Vorboten — denn die vorübergehenden geringen Kopfschmerzen und Magenbeschwerden, die gerade in den letzten Tagen fehlten, können nicht als solche betrachtet werden — schwere Störungen im Bereiche des Nervensystems auf, zunächst plötzliche vollständige Amaurose und psychische Unruhe, und gleich darauf setzen dann typisch-epileptiforme tonisch-clonische Krampfanfälle ein, die meistens im linken Arm beginnend und die linke Körperhälfte etwas stärker betreffend, immer häufiger werden. Das Sensorium ist bis auf eine kurze Pause dauernd geschwunden. Die Athmung zeigt ausser einer leichten Beschleunigung keinerlei Abnormität; es fehlt jede Andeutung von dem grossen Athmen des Coma dyspnoicum. Nach ca. 8 Stunden werden die Anfälle immer seltener und hören schliesslich ganz auf, während die Kranke dauernd comatös bleibt. Unter hoher Temperatursteigerung und Lungenödem tritt der Tod ein. —

Die Section ergiebt nichts, was das Krankheitsbild erklären könnte. Dem kleinen cystoiden Gebilde neben der Art. basilaris kann man keine Bedeutung beimessen.

Die grossen Unterleibsdrüsen zeigen normale Beschaffenheit; mikroskopisch lässt sich nur eine ziemlich starke Hyperämie derselben, besonders der Nieren, feststellen.

Wir haben es also mit einem zum Tode führenden Coma ohne die grosse Athmung Kussmaul's mit typischen epileptiformen Krämpfen zu thun. Ein Bild, das von dem Kussmaul'schen Coma dyspnoicum völlig verschieden ist. Zunächst ist zu entscheiden, ob ein ursächlicher Zusammenhang mit dem Diabetes besteht, oder ob der comatöse Zustand auf eine Complication zurückgeführt werden muss.

Jedem wird die ausserordentliche Aehnlichkeit des geschilderten



Symptomcomplexes mit dem der Urämie auffallen. Sie wird noch besonders durch das Auftreten einer plötzlichen Amaurose ohne ophthalmoskopischen Befund erhöht. Handelt es sich um eine Uraemie? Wir glauben diese Frage unbedingt verneinen zu müssen. Zwar fand sich im Harn bei der Aufnahme ein minimaler Hauch Albumen. Doch dieser inconstante Befund kann wohl als „feminine Albuminurie" durch Beimengungen aus den harnableitenden Wegen sowie aus der Vulva und Vagina erklärt werden. Niemals fanden sich Nierenbestandtheile oder rothe Blutkörperchen. Dass während des Comas mehr Albumen im Harn gefunden wurde, kann nicht Wunder nehmen, da bei heftigen Krämpfen z. B. bei der genuinen Epilepsie häufig eine beträchtliche Albuminurie vorkommt. Ebensowenig wie die klinische Beobachtung ergiebt die Autopsie einen Anhaltspunkt für das Bestehen einer Nephritis: es konnte auch mikroskopisch nur eine Hyperaemie der Niere nachgewiesen werden; entzündliche Erscheinungen fehlten.

Demnächst drängt sich die Frage auf, ob unsere Patientin nicht an einer genuinen Epilepsie gelitten hat und im Status epilepticus zu Grunde gegangen ist. Auch diese Deutung müssen wir ablehnen, da die Kranke früher nie Krämpfe gehabt hat. Dass keine weiteren Complicationen, auf die wir etwa den Ausgang des Coma zurückführen können, bestehen, geht aus der Krankengeschichte und dem Sectionsprotokoll zur Genüge hervor. Es bleibt also nichts übrig, als die schweren nervösen Erscheinungen auf die diabetische Stoffwechselstörung zu beziehen, den Zustand also als ein Coma diabeticum non dyspnoicum zu betrachten, wobei sogleich die weitere Frage auftaucht, in welcher Beziehung dieses Coma zur diabetischen Stoffwechselstörung steht, d. h. welche abnormen Stoffwechselproducte die Störungen des Centralnervensystems bedingt haben.

Es ist selbstverständlich, dass wir hierüber nur Vermuthungen aussprechen können, denn einmal ist es uns nicht möglich, mit der geringen Menge Urin, die wir während des Comas noch gewinnen konnten, eingehende chemische Untersuchungen anzustellen, andererseits ist die Entstehung der nervösen Störungen bei Diabetes überhaupt noch dunkel. Für das dyspnoische Coma hat die Anschauung der Naunyn'schen Schule, die darin eine Säurevergiftung erblickt, heute die weiteste Verbreitung gefunden. Können wir bei unserer Kranken ein Säurecoma mit ungewöhnlichem Verlauf annehmen? Seit der Entziehung der Kohlehydrate aus der Nahrung finden wir im Harn eine starke bis sehr starke Eisenchloridreaction, reichlich Aceton, und bei wiederholter Untersuchung liess sich auch Oxybuttersäure durch Linksdrehung des vergohrenen Urins nachweisen. Die Reaction des Harnes blieb bei reichlicher Zufuhr von doppelkohlensaurem Natron bis in die letzten Tage alkalisch oder neutral. Der während des Comas entnommene Harn zeigte dagegen saure Reaction, obwohl einige Stunden zuvor der Patientin 30 g kohlen-



saures Natron subcutan einverleibt waren. Eine Bestimmung der Blutalkalescenz konnte aus äusseren Gründen nicht mehr vorgenommen werden.

Nach dem Gesagten können wir ein Säureintoxication nicht ausschliessen. Dass die nervösen Erscheinungen auf die Acidose zurückzuführen sind, erscheint uns trotzdem unwahrscheinlich. Wir müssten alsdann zur Erklärung des Auftretens der epileptiformen Krämpfe eine besondere Disposition des Centralnervensystems annehmen. Auch dann wäre das Ausbleiben der für das typische Coma diabeticum charakteristischen Dyspnoe nicht erklärt.

Die spärlichen, ähnlichen Fälle, die wir in der Litteratur finden, lassen uns auch keinen sichern Einblick in die Ursachen der epileptischen Krämpfe gewinnen. Frerichs (4) und Cyr (8) sagen direct, dass bei den comatösen Zuständen der Diabetiker niemals Convulsionen vorkommen. Drechsfeld (10) beobachtete unter 16 Fällen von Coma diabeticum einmal Convulsionen und erwähnt sechs fremde Beobachtungen, auf die er aber nicht eingeht. Finlayson (9) berichtet über einen 34 jährigen Mann mit schwerem Diabetes, bei dem während der letzten 17 Stunden mehrmals schwere epileptiforme Krämpfe, die mit maniakalischen Anfällen abwechselten, auftraten. Die Autopsie ergab keinen Anhaltspunkt für eine Ursache der Krämpfe. Der Harn enthielt nie Albumen, er gab während des Comas eine zweifelhaften Eisenchloridreaction. Hier müssen die Convulsionen jedenfalls auf den Diabetes bezogen werden, doch kann man beim Fehlen der Eisenchloridreaction eine Säureintoxication wohl ausschliessen.

Sehr eigenthümlich ist ein Fall von Abbe (1), bei dem Diabetes und Otitis media sinistra bestanden und nach einem Sturz sich täglich wiederholende Krämpfe der rechten Körperhälfte und aphasische Störungen auftraten, die den Verdacht auf einen Hirnabscess erweckten. Bei der Trepanation fand sich weder Eiter noch eine Geschwulst im Gehirn. Danach verbreiteten sich die Krämpfe über beide Körperhälften und die Aphasie wurde immer vollständiger bis der Tod durch Erschöpfung eintrat. Die Section ergab normalen Hirnbefund und auch sonst bis auf eine starke Atrophie des Pancreas nichts Abnormes. Abbe führt die Krämpfe auf den Diabetes als solchen zurück, glaubt aber, für die specielle Reizung der linken Grosshirnrinde die linke Otitis und Mastoiditis verantwortlich machen zu müssen.

Jakoby (5) beobachtete in drei Fällen von Diabetes epileptiforme Krampfanfälle, die dem Tode schon längere Zeit vorangingen. Er erblickt ihre Ursache in einer Autointoxication mit Aceton, welches er während der Anfälle stets in gesteigertem Maasse im Harn nachweisen konnte.

Diese Deutung scheint uns zweifelhaft, da durch Aceton nur in sehr grossen Mengen schwere nervöse Erscheinungen hervorgerufen werden können (v. Jacksch [16]). Für unsern Fall können wir wohl eine Acetonvergiftung ausschliessen. Die Reaction war zwar stark, doch nicht auf-

fällig und ging in ihrer Intensität, die übrigens gerade in den zwei letzten Tagen geringer wurde, im wesentlichen der Eisenchloridreaction parallel.

Lépine (11) beobachtete bei einer 58 jährigen Frau, die seit Jahren an schwerem Diabetes litt und schon mehrere Tage ernste nervöse Erscheinungen, Kopfschmerzen, Zittern der Arme, Anfalle von Synkope hatte, in den zwei letzten Lebenstagen zwei Anfälle von clonischen Krämpfen der Körpermuskulatur, besonders der Beine unter Cyanose des Gesichtes und Bewusstlosigkeit. Unter zunehmendem Coma trat der Tod ein. Der Harn war nach einer Infusion von Sodalösung schwach alkalisch oder neutral. Lépine fand darin neben Oxybuttersäure eine Substanz, welche er als Ameisensäure anspricht, auf deren Vorhandensein schon der Geruch des Urins hinwies. Vielleicht steht das Auftreten dieses Körpers in einem Zusammenhang mit dem vom Gewöhnlichen abweichenden Verlauf des Coma.

Die weitgehendste Uebereinstimmung mit unserm Fall zeigt eine Beobachtung von Kraus (6), dessen Schilderung ich hier etwas ausführlicher wiedergeben will.

Bei einem 51 jährigen Mann, der seit $1^1/_2$ Jahren an Diabetes (3—6 Liter Harn, 5—7 pCt. Zucker, keine Eisenchloridreaction) litt, und eine Infiltration der rechten Lungenspitze hatte, traten nach geringer psychischer Depression plötzlich ohne Vorboten eine Verdunkelung des Gesichtsfeldes und alsbald Bewusstlosigkeit auf, während welcher sich „klonische Krämpfe zunächst in der Muskulatur der linken Oberextremität, dann in anderen Muskelgebieten einstellten, sodass schliesslich ein ausgeprägter epileptiformer Anfall resultirt. Die Bulbi sind dabei abgelenkt, die Daumen eingeschlagen, der Anfall dauert mehrere Minuten. Nach denselben ist der Kranke stark benommen und hat Kopfschmerzen." Am folgenden Tage „zahlreiche, ganz ähnliche epileptiforme Anfälle. Mit der Häufung werden die Insulte auch kürzer." Das Bewusstsein ist dabei ganz geschwunden und kehrt auch in den Zwischenzeiten immer weniger zurück, sodass der Kranke schliesslich dauernd comatös ist." Temperatur 36°, Peripherie kühl. Respiration verlangsamt, doch kein eigentliches grosses Athmen. Puls 140. Das Coma hält am folgenden Tage noch an, am dritten Tage erholt sich der Kranke, die geschilderten Anfälle werden seltener und hören schliesslich ganz auf. Ca. eine Woche später tritt eine Pneumonie ein, der er in wenigen Tagen erliegt. Bei der Autopsie umschriebene Tuberculose der rechten Lungenspitze, ausgebreitetes pneumonisches Infiltrat, beginnende Dysenterie, allgemeiner Marasmus.

Man sieht die weitgehende Uebereinstimmung mit unserem Fall, doch erholte sich Kraus' Patient im Gegensatz zu unserer Kranken noch einmal. Sehr interessant ist das Verhalten des Urins. Es fehlten alle Zeichen einer Acidose; der Harn gab keine Eisenchloridreaction und eine Untersuchung des Blutes ergab normale Werthe für Acidität (0,149 g NaOH pro 100 ccm), Kohlensäure (26,57 Vol.-Proc.) und Aschengehalt (0,84 g pro 100 ccm). Kraus erwähnt, dass in den untersuchten Fällen von Coma diabeticum die Blutalkalescenz sonst stets vermindert war, nur in einem Falle fand Minkowski normale Werthe, doch war hier das Coma durch eine complicirende Meningitis bedingt, also kein wirkliches Coma diabeticum. (Einen ähnlichen Fall, in welchem die Blutalkalescenz ebenfalls während des Comas nicht vermindert war, er-



wähnt Naunyn (12); auch hier zeigte das Coma gewisse Abweichungen von der typischen Form, besonders fehlte die grosse Athmung, so dass er geneigt ist, es auf die complicirende Lungengangräe zu beziehen.

Kraus sagt von seinem Fall: „Hier lag wirklich ein Diabetiker-Coma vor, aber keine diabetische Intoxication im gewöhnlichen Sinn, da die Ausscheidung von Oxybuttersäure und Acethylessigsäure fehlte. Daraus geht hervor, dass diabetische Intoxication und Diabetikercoma sich nicht vollständig decken, sondern dass die erstere resp. die durch sie gesetzte Verminderung der Blutalkalescenz nur einer bestimmten Form des Diabetikercoma eigenthümlich ist."

Bei der weitgehenden Analogie unseres Falles mit dem von Kraus dürfen wir wohl vermuthen, dass auch hier nicht ein Säurecoma, sondern eine andere Stoffwechselstörung diabetischen Ursprungs, deren Natur uns völlig unbekannt ist, vorliegt.

In unserm zweiten Fall gleicht das Bild des terminalen Comas viel mehr dem von Kussmaul geschilderten. Die wesentliche Abweichung besteht hier in dem Auftreten von epileptiformen Krämpfen, die indessen das Symptomenbild bei weitem nicht in der Weise wie im ersten Falle beherrschen.

II. Johanna B., Hofmannstochter, 16 Jahre. 9. Oct. 1902 bis 20. Nov. 1903.

Der Vater und 4 Geschwister sind gesund. Die Mutter starb im Wochenbett, 3 Geschwister in frühester Kindheit.

Bis zum jetzigen Leiden stets gesund. Seit fünf Monaten starker Durst, bedeutende Zunahme der Harnmenge. Alsbald auch Steigerung des Appetits, aber trotz reichlicher Ernährung Abmagerung, Schwäche und Müdigkeit. Aerztlich verordnete Diät wurde nicht befolgt, da Pat. dabei nicht satt wurde. — In den letzten Wochen täglich nach dem Essen, mitunter auch des Nachts, Erbrechen, das nie Blut oder schwarze Massen enthielt.

Aufnahmestatus: Mädchen von seinem Alter entsprechender Grösse, gracilem Knochenbau, sehr dürftiger Muskulatur und äusserst geringem Fettpolster. Haut sehr trocken, ziemlich blass. Keine Exantheme. Geringes Oedem beider Unterschenkel.

Patellar-, Achilles- und Tricepssehnenreflexe fehlen. Pupillen reagiren prompt. — An den Respirations- und Circulationsorganen nichts Abnormes nachweisbar. Abdomen o. B. Leber und Milz nicht palpabel, percuttorisch nicht vergrössert.

Harn: Hell gelb, klar, sauer; spec. Gewicht 1036. Albumen 0. Trommer'sche Probe stark positiv; polarimetrisch 8,3 pCt. Dextrose. Schwache Eisenchlorid- und Acetonreaction. Indican nicht vermehrt.

Bei gemischter Spitalkost vom 23. bis 30. Oct. betrug die Harnmenge 4—7 l. Die tägliche Zuckermenge 300—470 g. Die Acetonreaction war mehr oder minder deutlich, doch nie stark, die Eisenchloridreaction immer schwach. Bei vorsichtiger Einschränkung der Kohlehydrate sinkt die Zuckermenge, Aceton- und Acetessigsäurereaction werden stärker. Der vergohrene Harn zeigt keine Linksdrehung. Bei gänzlicher Entziehung der Kohlehydrate (300 Fleisch und 150 Fett, 1 Ei = 1650 Cal.) nach 4 Tagen völlig zuckerfrei. Die Gehrhardt'sche Probe stark, oft sehr stark. Linksdrehung des vergohrenen Harns 0,1—0,3, doch bleibt der Harn bei dauernden Gaben von Natr. bicarbon. alkalisch. Nach 14 Tagen wird ein Versuch gemacht, Kohlehydrate zu geben, doch wird nur $^1/_2$ l Milch vertragen. Bei 100 g Kartoffeln



tritt sofort wieder Zucker auf, weshalb darauf verzichtet wird. Den gleichen Erfolg hat eine im Januar gegebene Zulage von 50 g Brot: die Zuckerausscheidung steigt bis zu 44 g pro die. Abgesehen von diesen Versuchen erhält die Kranke bis Mitte März eine völlig kohlehydratfreie Nahrung: 300 Fleisch, 150 Fett, 2 Eier und bleibt dabei dauernd bis auf geringe Mengen an einzelnen Tagen zuckerfrei. Das Allgemeinbefinden ist nicht gestört, der Appetit bleibt gut. Keine Verdauungsstörungen. Aceton und Acetessigsäure sind stets ziemlich reichlich vorhanden. Die Linksdrehung des vergohrenen Harns fehlt oder ist gering. Mitte März steigt sie vorübergehend bis 0,6 und 0,8, und bald darauf stellen sich Kopfschmerzen und leichte Uebelkeit ein, die bei Zulage von 50 g Brot verschwinden, während die Linksdrehung abnimmt und wieder Zucker bis ca. 50 g pro die auftritt. Seit Anfang April — also etwa 1 Jahr nach dem Eintritt der ersten Diabetessymptome — gelingt es auch bei völlig kohlehydratfreier Kost nicht mehr, die Pat. dauernd zuckerfrei zu erhalten. Von Anfang Juni an wird $^1/_4$ l Milch zugelegt. Die ausgeschiedenen Zuckermengen betragen dabei bis 40 g pro die. Da dauernd Aceton, Acetessigsäure und Oxybuttersäure ausgeschieden werden, vorübergehend auch Störungen des Allgemeinbefindens auftreten, so werden vom October an kleine Mengen, ca. 60 g, Weissbrod gegeben, wobei die Zuckermengen 50—90 g pro die betragen. Der Harn bleibt bei regelmässig verabfolgten grossen Dosen Natr. bicarb. bis zu 100 g — von einzelnen Tagen abgesehen — stets alkalisch.

Im Uebrigen war der Verlauf, abgesehen von einer fieberhaften Angina und einem kleinen Furunkel am Kinn, ein uncomplicirter, bis sich in der Nacht vom 16. zum 17. November, nachdem Pat. am Abend vorher über Kopfschmerzen geklagt und mehrmals erbrochen hatte, eine sehr vertiefte und dabei beschleunigte Athmung einstellte.

17. Novbr. Wiederholtes Erbrechen. Athmung 48 pro Min., auffallend tief, In- und Exspiration laut hörbar. Puls 140. Temperatur normal. Das Sensorium ist verhältnissmässig gut erhalten. Pat. macht zeitweise einen leicht benommenen Eindruck, reagirt aber auf Anrufen und giebt Auskunft. Sie klagt über Kopfschmerzen und Uebelkeit. Der Harn reagirt sauer, nach dem Vergähren beträgt die Linksdrehung 0,9.

Da Klystire nicht gehalten werden, wird 1 l physiolog NaCl-Lösung mit 50 g Na_2CO_3 subcutan infundirt. Später nimmt Pat. noch 50 g Natr. bicarbon. per os.

18. Novbr. Pat. klagt viel über Dyspnoe. Abends hohes Fieber. Grosse Unruhe, auf 1,0 Kal. bromat. keine Beruhigung.

19. Novbr. Die Athmung ist noch immer sehr tief, dyspnoisch und beschleunigt, 36 pro Min. Das Sensorium auffallend wenig gestört. Pat. versteht alles, antwortet vernünftig und verlangt zu trinken etc.

Am Nachmittag stellen sich Convulsionen ein: auf ein tonisches Stadium folgen heftige über den ganzen Körper verbreitete clonische Krämpfe. Darnach tritt für kurze Zeit Bewusstlosigkeit ein. In den Zwischenzeiten grosse Unruhe. Athmung unverändert, noch immer stark beschleunigt, 38 pro Min.

Während der Nacht keine Krämpfe mehr. 0,005 Morph. subcutan.

20. Novbr. 6 Uhr a. m. Exit. letal.

Autopsie: Schädel normal gebaut, Pacchioni'sche Gruben deutlich, zahlreiche Impressiones digitatae und Usuren. Dura mater stark gespannt, ziemlich dünn, ihre Gefässe mässig gefüllt. Im Subduralraum wenige Tropfen Flüssigkeit. Hirnwindungen zum Theil leicht abgeplattet, in der Arachnoidea hie und da leichte frische Blutinfiltration. Piagefässe stark injicirt. Hirnsubstanz im ganzen ziemlich prall und fest, Rinde blass, Marksubstanz sehr reich an dichtstehenden blutgefüllten Venendurchschnitten. — Herz im Allgemeinen klein ohne Besonderheiten. Aorta sehr eng und glatt.

An den Pleuren zahlreiche Ekchymosen. In einer Bronchialdrüse ein kleiner kalkiger Herd in schwieligem Gewebe, sonst nirgends eine Spur von Tuberculose. Leber etwas trübe, rothgelb und an der Oberfläche eine Anzahl flach keilförmige blasse Partien. Die Nieren gross, glatt, Rinde ziemlich breit, Zeichnung erkennbar. Das Mark stark dunkelrothgrau, Pyramiden sehr gross. Nierenbecken und Blasen o. B. Der Magen enthält grosse Quantitäten schwach brauner, dünnschleimiger Massen. In der Schleimhaut kleine Blutaustritte. Stellenweise beginnende Selbstverdauung. Pankreas hochgradig verkleinert, besonders in Corpus und Cauda schmal. Das vorhandene Pankreasgewebe ist von guter Consistenz, doch erscheinen die Lappen sämmtlich etwas klein. Keine Andeutung von Fettnekrose. Im Darm grosse Mengen schwarzbraunen Kothes.

Anatomische Diagnose: Diabetes mellitus. Hochgradige Pankreasatrophie. Parenchymatöse Magenblutungen; Oesophagomalacie. Nierenhypertrophie.

Bei dieser Patientin haben wir alle Zeichen der Acidose. Das Auftreten und der Verlauf des comatösen Zustandes hindern uns nicht, ein Säurecoma anzunehmen, zumal die grosse Athmung hier deutlich ausgesprochen ist. Immerhin bietet der Fall einige beachtenswerthe Abweichungen von dem typischen Bilde. Zunächst ist die Bewusstseinsstörung bis zuletzt eine relativ geringe. Die Athmung ist zwar dyspnoisch, die In- und Exspiration vertieft wie beim grossen Athmen Kussmaul's. Doch ist sie nicht regelmässig, ohne dass sich ein besonderer Typus der Athmungsfrequenz feststellen liesse. Derartige Abweichungen von der typischen grossen Athmung kommen anscheinend nicht ganz selten vor. So hat jüngst Ebstein mehrere Fälle von Coma diabeticum mit Cheyne-Stokes'schem Athmungstypus beschrieben. Bei einem fehlte eine Vertiefung der Athmung ganz. Ob diese Fälle sicher als Säurecoma betrachtet werden können, muss dahingestellt bleiben. Sicherlich ist kein Grund einzusehen, weshalb Störungen des Athmungsrhythmus besonders das Cheyne-Stokes'sche Athmen nicht gelegentlich wie bei andern comatösen Zuständen auch beim Coma diabeticum vorkommen sollten. Denn wir erblicken darin, wie auch Ebstein betont, nur den Ausdruck einer schweren Schädigung, oft des beginnenden Absterbens des Athmungscentrums.

Endlich ist das Auftreten der epileptiformen Krämpfe sehr auffällig. Sie stellten sich hier erst während der letzten Stunden vor dem Tod ein und spielten, obwohl sie sich mehrmals wiederholten, durchaus nicht die gleiche Rolle wie in dem ersten Falle. Wir dürfen in ihnen wohl ebenso wie in dem gelegentlichen Vorkommen des Cheyne-Stokes'schen Athmens nur ein Zeichen des Absterbens des schon geschädigten Centralorgans sehen. Ein derartiges vorübergehendes Auftreten von Convulsionen bei sonst mehr oder minder typischem Verlauf des Coma diabeticum ist nicht ganz ohne Analogie. Scheube (13) beobachtete einen Fall von sonst typischem Verlauf, bei dem während der letzten 12 Stunden 2 mal tonisch-clonische Krämpfe auftraten. Die Autopsie ergab schwere Veränderungen im Lumbalmark, die wohl vom Diabetes unabhängig waren, aber



keinerlei Veränderungen, die für das Auftreten der Convulsionen verantwortlich gemacht werden könnten. Er führt die Convulsionen mit als ein Moment für die von ihm verfochtene Identität des diabetischen Comas mit der Urämie, die heute wohl niemand mehr annimmt, an.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Lichtheim, spreche ich für die freundliche Ueberlassung des Materials meinen verbindlichsten Dank aus.

Literatur.

1. Abbe, A case of hemiplegic-epilepsy, probably diabetic, simulating, cerebral abscess. New York med. Journ. 1890.
2. Ebstein, Ueber das Nebeneinandervorkommen von Epilepsie und Diabetes melitus. Deutsche med. Wochenschr. 1893. S. 3.
3. Derselbe, Cheyne-Stokes'sches Athmen beim Coma diabeticum und Kussmaul's grosses Athmen bei der Urämie. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 80. S. 589. 1904.
4. Frerichs, Ueber den plötzlichen Tod und über das Coma bei Diabetes. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 6. S. 1.
5. Jacoby, Epilepsia diabetica (acetonica). New York med. Monatsschr. Bd. 8. S. 339. 1895. Ref. Schmidt's Jahrbücher. Bd. 252. S. 206.
6. Kraus, F., Ueber die Alkalescenz des Blutes bei Krankheiten. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 10. S. 152. 1890.
7. Leber, Arch. f. Ophthal. Bd. 21. S. 206. 1875.
8. Cyr, De la mort subite ou très rapide dans le diabète. Arch. gén. 1877—1878.
9. Finlayson, Diabetes melitus convulsions for seventeen hours death. Reported by Dr. J. Love, Brit. med. Journ. 1900. I. p. 1011.
10. Drechsfeld, On diabetic coma. Brit. med. Journ. 1886. S. 358.
11. Lépine, Diabète, accidents attribuales à une intoxication par les acides formique et oxybutyrique. Arch. gén. 1889.
12. Naunyn, Der Diabetes melitus. Nothnagel's Specielle Path. u. Ther. Bd. 7. I. 1898.
13. Scheube, Zwei Fälle von diabetischem Coma. Arch. f. Heilk. Bd. 18. 1877.
14. Herzog, Diagnostische Schwierigkeiten und Beziehungen zwischen dem Coma der Zuckerkranken und anderen comaartigen Zuständen. Berliner Klinik 1899.
15. Kussmaul, Deutches Arch. f. klin. Med. Bd. 40.
16. v. Jacksch, Epilepsia acetonica. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 10.



VII.

Zur specifischen Therapie der Febris recurrens.

Von

Docent Dr. **G. Gabritschewsky,**

Vorstand des bakteriologischen Instituts a. d. Kaiserl. Universität zu Moskau.

(Laborant an der Strassburger medicinischen Klinik im Jahre 1891.)

Alle Versuche, den Verlauf der Febris recurrens durch pharmakotherapeutische Mittel zu beeinflussen, sind, wie bekannt, erfolglos geblieben. In jüngster Zeit hat Karlinski[1]) ein neues, nicht specifisches Verfahren in Vorschlag gebracht, nämlich die subcutane Infusion von 1 Liter physiologischer Kochsalzlösung. Die anscheinend günstigen, vom Autor in seinen vier Fällen erzielten Resultate ergaben bei der von Dr. S. Tschernyschow im hiesigen Janskischen Hospital an 13 Kranken vorgenommenen Controlle dieses Heilverfahrens durchaus keine Verminderung der Paroxysmenzahl beim Rückfallfieber.

Im Jahre 1896 konnte ich auf Grund meiner Studien über Spirochaeteninfectionen beim Menschen an Affen und Gänsen die Thatsache constatiren, dass unter dem Einflusse der Infection im Organismus specifische Substanzen sich bilden, die deutlich ausgesprochene bakterieide und bakteriolytische Eigenschaften lebenden Spirochaeten gegenüber besitzen. Die Anhäufung solcher specifischen Substanzen im Blute der Kranken nach jedem Anfalle, im Blute der Affen und Gänse, nachdem die Infection ihr Ende erreicht hatte, setzte mich in den Stand, die Serodiagnose, Seroprognose und Serotherapie des Rückfallfiebers auszuarbeiten.

Es genügt, einen Tropfen Blutserum von einem Kranken während der Apyrexie mit einem Tropfen lebende Spirillen enthaltenden Blutes von einem anderen Kranken — da wir bis jetzt keine Reinculturen von Spirochaeten besitzen — zu vermengen, um wahrzunehmen, dass nach wenigen Minuten bis zu $1/2$ Stunde bei 37° C. und im Laufe von $1/2$ bis 2 Stunden bei Zimmertemperatur die Spirochaeten unbeweglich werden und sich im Sinne der Erscheinung der Agglutination aneinander legen, wogegen die Spirillen im Controllpräparate 24 Stunden und noch länger in Bewegung bleiben.

1) J. Karlinski, Zur Therapie des Rückfallfiebers. Wien. klin. Wochenschr. No. 15. 1903.



Das Bestehen der specifischen Baktericidität im apyretischen Blute bei der Febris recurrens ist später von allen Untersuchern, die sich mit dieser Frage beschäftigten, bestätigt worden; Loeventhal[1]), Rutkewitsch[2]) u. A. konnten sich auch von der klinischen Bedeutung dieser Untersuchung für die Serodiagnose und Seroprognose beim Rückfallfieber überzeugen.

Zur practischen Realisirung der Serotherapie konnte erst dann geschritten werden, nachdem man bei Hunden und Pferden, die von Natur aus Spirochaeten gegenüber immun sind, durch wiederholtes Inoculiren von defibrinirtem spirillenhaltigem Blute der Kranken in die Iugularvene specifisches Serum erhalten konnte. Wenngleich man nur sehr geringe Mengen Blutes nur 0,5—2,0 ccm injiciren konnte, und die Hunde und Pferde nur unbedeutend reagirten — ein kurzanhaltender Temperaturanstieg —, konnte man doch bei diesen so vorbereiteten Thieren 3 Wochen nach der letzten Injection eine bedeutende Anhäufung von specifischen Substanzen im Blute nachweisen und deren Menge durch den Grad der Schnelligkeit, mit welchem die Spirochaeten zu Grunde gingen, d. h. ihren baktericiden Coëfficienten, bestimmen. Mit diesem specifischen Serum stellte ich meine ersten serotherapeutischen Versuche am Menschen an. Weitere Beobachtungen an einem grossen Krankenmaterial machte Dr. H. Loeventhal[3]) im Alt-Catharinen-Spital zu Moskau, die er in einer ausführlichen Arbeit niederlegte. Ich gestatte mir hier die Hauptresultate der Serotherapie anzuführen. Das Verfahren war Folgendes: während der ersten Apyrexie inoculirte man 2—3 mal jeden 2.—3. Tag je 20,0 ccm specifisches Serum. Zu Anfang, als die Dosis noch nicht sicher bestimmt werden konnte, wurden geringere Mengen einverleibt, diese Fälle sind jedoch nicht in Betracht gezogen worden. Die hierbei erzielten Resultate ergaben folgende Zahlen (Aufsatz Loeventhal's):

Nicht specifisch Behandelte			Specifisch Behandelte		
ohne Relaps	18 Kranke	= 12,8 pCt.	ohne Relaps	39 Kranke	= 47,0 pCt.
mit 2 „	46 „	= 32,9 „	mit 1 „	31 „	= 37,3 „
„ 3 „	65 „	= 46,5 „	„ 2 „	11 „	= 13,1 „
„ 4 „	10 „	= 7,1 „	„ 3 „	1 „	= 1,3 „
„ 5 „	1 „	= 0,7 „	„ 4 „	1 „	= 1,3 „
	140			83	

Zieht man in Betracht, dass in Folge des Nichtvorhandenseins von Spirochaetenculturen die Immunisation der Pferde nicht besonders aus-

1) H. Löwenthal, Serodiagnose der Febris recurrens während der Apyrexie. Deutsche med. Wochenschr. 1897. No. 35. — Seroprognose der Febris recurrens während der Apyrexie. Ebendas. No. 38.

2) Archives russes de pathologie. Bd VI. 1898.

3) H. Löwenthal, Serotherapie der Febris recurrens. Deutsche med. Wochenschrift. 1889. No. 43 u. 44.

giebig sein konnte, so sprechen die erzielten Resultate entschieden für die Wirksamkeit der specifischen Therapie.

1903 trat wiederum in Moskau eine ziemlich starke Recurrensepidemie auf, was für mich ein Grund war, weitere Versuche über die Serotherapie dieser Krankheit anzustellen. Zu diesem Zwecke machte ich einem Maulesel und einem Zebu mehrere Inoculationen von spirillenhaltigem Blute. Zur Wahl eines Zebu wurde ich durch die unlängst von Laveran gemachte Mittheilung veranlasst, dass das Hornvieh in Süd-Africa zuweilen an einer besonderen Infectionskrankheit, bei welcher im Blute Spirochaeten (Spir. Tayleri) gefunden werden, leide. Bei einem Zebu von 14 Pud und 19 Pf. Gewicht begann nach einer Injection von 5,0 ccm defibrinirten spirillenhaltigen Blutes die Temperatur langsam anzusteigen, erreichte nach 6 Tagen mit 39,1 ^{0} C. ihren Höhepunkt und sank im Laufe der nächsten 10 Tage allmählich zur Norm herab (38,0 bis 38,2 ^{0}). Während dieser ganzen Zeit konnten im Blute des Zebu keine Spirochaeten nachgewiesen werden; folglich musste man, wenn man diesen Temperaturanstieg als durch die Spirochaeteninfection bedingt ansehen wollte, annehmen, dass die Spirochaetenvermehrung nur in den inneren Organen stattgefunden haben könnte. Nach der Entfieberung besass das Blut des Zebu schwache baktericide Eigenschaften für Spirochaeten, und da ausserdem das Zebu kalbte, sah ich von einer weiteren Immunisirung ab.

Bei einem Maulesel von 19 Pud und 30 Pf. ergab die erste Injection von 5,0 ccm defibrinirten lebende Spirillen enthaltenden Blutes keinen Temperaturanstieg, aber jede von den drei folgenden Einspritzungen zu je 10,0 ccm ebensolchen Blutes bewirkte, bei täglich einmal um 3 Uhr Nachmittags vorgenommenen Messungen, schon nach den ersten 24 Stunden einen Anstieg bis auf 39,2 ^{0} C., dem im Laufe von 3 bis 5 Tagen ein Abfall bis zur Norm folgte. Spirochaeten liessen sich im Blute während des Fiebers kein einziges Mal nachweisen. Drei Wochen nach der letzten Injection entnahm man dem Maulesel 3 Liter Blut; und das aus demselben erhaltene Serum wurde serotherapeutisch an 20 Kranken verwerthet. Ich gestatte mir den Hinweis, dass das vom Maulesel stammende Serum schwächere baktericide Eigenschaften, als das in unserem ersten serotherapeutischen Versuch von Pferden gewonnene Serum aufwies.

Wir konnten keinen triftigen Grund für diesen Unterschied ausfindig machen: Wir wissen nicht, ob diese Eigenthümlichkeit allen Mauleseln zukommt, oder ob dieselbe auf eine individuelle Eigenheit des von uns benutzten Thieres zurückzuführen ist. Die Spirochaeten gingen im Blutserum des Maulesels bei Zimmertemperatur im Laufe von 2 Stunden zu Grunde, während sie im Controllpräparat 4 mal 24 Stunden beweglich blieben.

Da dieses Serum nicht besonders hochwerthig war, so beschlossen



wir, den Kranken während der ersten Apyrexie an jedem zweiten Tage je 20,0 ccm Serum, im ganzen 60 ccm einzuverleiben.

Ohne hier auf die gewöhnlichen Nebenwirkungen bei Verwendung von Serum (die toxischen Erythemformen der Haut) einzugehen, wollen wir blos die Resultate des angewandten specifischen Serums auf die Entwickelung der Anfälle des Rückfallfiebers anführen.

Durch rein äussere Umstände veranlasst, war ich genöthigt, die Immunisirung des Maulesels zu unterbrechen und die Anwendung der specifischen Behandlung auf 20 Recurrenskranke, in deren Blut Spirochaeten nachgewiesen waren, zu beschränken. Ich führe dennoch eine solche verhältnissmässig geringe Zahl von Fällen an, erstlich deshalb, weil die Resultate der Serotherapie bei diesen letzteren sich vollständig mit den vor mehreren Jahren von mir und Dr. H. Loeventhal gemachten Beobachtungen decken, und zweitens deshalb, weil ich die in diesem Fall erzielten positiven Resultate mit den negativen Erhebungen, die ich bei Anwendung einer anderen Methode erhalten, vergleichen will.

Um genauer und präciser die Resultate der specifischen Behandlung abzuschätzen, will ich die Zahlenangaben über den Verlauf der Febris recurrens während dieser letzten Epidemie bei den nicht specifisch behandelten Kranken anführen. Dieselben, mir freundlichst von Herrn Dr. Tschernyschow[1]) mitgetheilt, sind folgende: von 519 Fällen verliefen 140 = 27,0 pCt. mit einem Anfall, 335 = 64,5 pCt. mit zwei Paroxysmen und 44 Fälle = 8,5 pCt. mit 3 und 4 Anfällen. Ganz anders gestalten sich die 20 specifisch behandelten Fälle von Rückfallfieber, wobei 3 Kranke je 40,0 ccm, einer 55,0 ccm Serum, alle anderen dagegen 60,0 ccm erhielten. Bei diesen 20 Fällen hatten 12 Kranke = 60,0 pCt. nur einen Anfall und 8 Kranke = 40,0 pCt. 2 Anfälle. Da nach den anamnestischen Erhebungen bei zwei Kranken eine Febris recurrens vor 25 Jahren (bei einem) und vor 4 Jahren (bei dem anderen) vorgelegen haben soll, so könnte bei diesen letzteren die jetzige Erkrankung auch ohne Serotherapie als eine Febris recurrens sine recursu abgeschlossen haben. Bringt man somit diese beiden Fälle in Abzug, so ergiebt sich dennoch bei den mit specifischem Serum Behandelten eine Febris recurrens sine recursu in 50 pCt. der Fälle, d. h. fast 2 mal so häufig, als bei den symptomatisch behandelten Fällen. Zu Gunsten der Auffassung, dass die erhaltene Differenz zwischen den specifisch und nicht specifisch Behandelten nicht ein reines Spiel des Zufalls sein kann, spricht auch der Umstand, dass bei den ersteren die Dauer des zweiten Anfalls kürzer wurde, und das Intervall sich verlängerte.

Die Dauer des zweiten Paroxysmus verkürzte sich im Durchschnitt

1) Die Abhandlung erscheint in extenso in den Arbeiten der Moskauer therapeutischen Gesellschaft.

von 3,6 auf 2,4 Tage, diejenige der ersten Apyrexie dagegen verlängerte sich von 7 auf 10,6 Tage. Gleiche Erhebungen führt auch Loeventhal an (l. c.).

Hierbei muss bemerkt werden, dass bei der Taxation, ob man es bei unbedeutenden Temperaturschwankungen, bis zu 38,0 ° C. — ohne Spirochaetenbefund — nach der ersten Krise mit einem Relaps zu thun habe oder nicht, von mir und Dr. Tschernyschow ein und dieselben Kriterien angenommen wurden, weshalb die Zahlenangaben in Bezug auf Relapse der specifisch und symptomatisch Behandelten vollkommen mit einander verglichen werden können. Unter meinen 12 Fällen mit einem Anfall hatten 5 Kranke einen Temperaturanstieg von nicht über 37,2 ° C. und 7 Kranke nicht über 37,8 ° C., wobei während dieser kleinen Erhebungen der Temperatur Spirochaeten im Blute nicht nachgewiesen werden konnten. Kein einziger Kranke verliess das Spital vor 14 Tagen nach erfolgter Defervescenz.

Wenn uns grössere Quantitäten von Serum zur Verfügung gestanden hätten, so wäre entschieden der Versuch gemacht worden, noch mit einer einmaligen Einverleibung von 200—300 ccm Serum, ähnlich dem jetzt üblichen Verfahren bei der Behandlung des Scharlachfiebers, vorzugehen. Es ist leicht möglich, dass Injectionen von solch grossen Quantitäten Serums nicht nur einen präventiven Einfluss auf die folgenden Anfälle, sondern auch eine therapeutische Einwirkung auf die Paroxysmen selbst — Abkürzung ihres Verlaufes — haben könnten. Jedenfalls besassen wir bis jetzt bei der Serotherapie des Rückfallfiebers eigentlich nur eine partielle Seroprophylaxis, deren Zweck darin bestand, blos einem Theil der Krankheit, vom zweiten Paroxysmus angefangen, und nicht dem ganzen Krankheitsverlauf als solchem vorzubeugen.

Theoretisch betrachtet wäre selbst eine complete Seroprophylaxe möglich, sie kann jedoch keine practische Bedeutung haben, da eine solche Immunität passiven Charakters nur kurz anhält.

Da man nicht immer Antispirochaetenserum vorräthig haben kann, wurde der Versuch gemacht, der weiteren Entwicklung der Krankheit nach dem ersten Anfall noch auf andere Weise nicht vermittelst passiver, sondern activer Immunisirung vorzubeugen, wozu die ziemlich lange Dauer der ersten Apyrexie sich eignet.

Der ganze Process des Rückfallfiebers mit der allmählichen Abnahme der Dauer der Anfälle und dem allmählichen Längerwerden der Apyrexien kann als Immunisationsprocess, bei welchem jedem Relaps einzelne Injectionen mit dem inficirenden Agens bei künstlicher Laboratoriumimmunisation entsprechen, betrachtet werden. Unter den natürlichen Bedingungen der Infection bleiben die wenigen noch nach der Krise unversehrten Spirochaeten in den inneren Organen allem Anscheine nach in den Phagocyten zurück, weshalb sie auch während der Apyrexie ihren unmittelbaren pathogenen Einfluss auf den Organismus nicht ent-

falten können. Daher erscheint die Annahme berechtigt, dass man bei künstlicher homologer Infection resp. Intoxication, d. h. Vaccination während der ersten Apyrexie, die Immunität verlängern und verstärken kann. Leider besitzen wir zu diesem Zweck keine Spirochaetencultur, welche zu einer solchen therapeutischen Vaccination erforderlich wäre, weshalb ich diese Aufgabe so zu lösen versuchte, dass ich den Kranken während der ersten Apyrexie ihr eigenes Blut, das ihnen während des ersten Anfalls noch vor dem Spirochaetenschwund entnommen wurde, einverleibte. Den Kranken wurde ihr eigenes Blut somit zurückerstattet in der Voraussetzung, dass die abgetödteten Spirochaeten mit demselben subcutan eingeführt auf den Organismus im Sinne einer Verstärkung seiner Abwehrmittel und einer vermehrten Production von specifischen Substanzen einwirken könnten. Zu diesem Zweck entnahmen wir mit Einwilligung der Kranken aus der V. mediana in der Ellenbogenbeuge mit einer sterilisirten Spritze 5,0—10,0—20,0 ccm Blut, defibrinirten dasselbe in einem sterilisirten Gefäss mit Glasperlen und erwärmten es $^{1}/_{2}$ Stunde lang auf 58 ° C., dann können alle Spirochaeten als abgestorben angenommen werden. Dieses so zubereitete und Spirochaeten enthaltende Blut wurde in zwei bis drei Portionen getheilt und den Kranken jeden zweiten Tag, vom 3. oder 4. Tage der ersten Apyrexie an, eingespritzt. Die Injectionen riefen keine besondere Reaction von Seiten des Organismus hervor, wenn man die in einigen Fällen aufgetretenen Temperaturanstiege von 0,3—0,5 ° C., die auch ohne Inoculation möglich sind, unberücksichtigt lässt.

Man unterzog so 8 Kranke der Behandlung oder der Vaccination, ohne bestimmte Resultate erzielt zu haben. Wir setzten diese Beobachtungen nicht weiter fort, weil wir uns nicht entschliessen konnten, den Patienten mehr Blut zu entnehmen, aus Furcht ihnen irgend welchen Schaden zuzufügen; uns scheint jedoch die Behauptung berechtigt, dass das von uns versuchte Verfahren principiell vollständig richtig ist, und dasselbe entschieden Verwendung finden kann, sobald es uns gelingen wird, Reinculturen von Spirochaeten zu gewinnen. Wenn die Vaccination gegen die Spirochaeteninfection jetzt ein pium desiderium bleibt, da keine Spirochaetenculturen uns zu Gebote stehen, so ist doch die specifische Serotherapie, wie aus dem Mitgetheilten ersichtlich, vollkommen realisirbar, selbst bei Fehlen einer solchen Cultur. Sie hat meines Dafürhaltens Resultate, denen eine unstreitige practische Bedeutung zukommt, zu Tage gefördert.



VIII.

Ueber Herdsymptome bei den zur Verblödung führenden Psychosen.

Von

Dr. **M. Rosenfeld,**

Privatdocent und I. Assistent an der psychiatrischen Klinik Strassburg i. E.

(Assistent an der medicinischen Klinik zu Strassburg vom 1. October 1897 bis 1. October 1899.)

Im Verlauf von Psychosen, welche die Tendenz haben, zu einer mehr oder weniger hochgradigen intellectuellen Störung zu führen — gleichviel welche Aetiologie die Erkrankung nun hat —, können Reiz- und Ausfallssymptome auf sensorischem und motorischem Gebiet auftreten, die als solche nicht gerade für den vorliegenden Krankheitstypus charakteristisch sind, die aber in einzelnen Fällen so dominiren können, dass diagnostische Schwierigkeiten dadurch entstehen. Dieser Umstand giebt allein wohl die Berechtigung, Fälle auch ohne Section mitzutheilen, welche durch das Auftreten solcher Symptome, sagen wir zunächst Herdsymptome, ausgezeichnet sind. In andern Fällen sind diese Symptome, namentlich wenn es sich um aphasie- oder asymbolieartige Symptome handelt, nicht blos zufällige Complicationen, sondern sie stehen in engem Zusammenhang mit der zur Intelligenzstörung führenden Erkrankung, ja es entsteht die Frage, ob die eben genannten Symptome nicht überhaupt nur als Zeichen einer hochgradigen Demenz aufzufassen sind. Heilbronner[1]) weist in seiner Arbeit über die Beziehungen von Demenz und Aphasie darauf hin, dass diese Fälle von Demenz mit den im Gesammtbilde dominirenden aphasischen Störungen wohl geeignet sind, die Lehre von der Aphasie zu fördern.

Ob nun die oben von mir gebrauchte Bezeichnung „Herdsymptom" für die unten geschilderten Störungen am Platze ist, braucht durchaus nicht ohne weiteres zugegeben zu werden. Wenn wir unter Herdsymptom eine Störung im Projectionssystem (Bahnen und Felder) durch Ausfall compacter Gehirnmassen verstehen, so erscheint es fraglich, ob ähnliche klinische Symptome, wie sie bei paralytischer, epileptischer, katatonischer

1) Heilbronner Archiv f. Psych. Bd. 33. S. 360—392.



und seniler Demenz vorkommen und zur Zeit meist einer anatomischen Grundlage entbehren, als Herdsymptome zu bezeichnen sind.

Die erweiterte Definition des Wortes Herdsymptom fasst nun die gleiche Combination von associativen Elementen, die von sehr verschiedener Festigkeit sein können und in denen die einzelnen Componenten sehr verschiedene Werthigkeit für die Auslösung des Gesammtbegriffes besitzen, als functionelle Einheiten auf und bezeichnet deren Ausfall als Herdsymptom, wonach schliesslich jede inhaltliche Veränderung des Bewusstseinsinhaltes ein Herdsymptom wird (Wernicke). Damit hört natürlich eine Localisation im Sinne einer herdförmigen Erkrankung auf, wie z. Z. auch für das klinische Bild der transcorticalen motorischen Aphasie eine anatomische Localisation nicht gefunden worden ist. Die Summation individuell erkrankter Bahnen kann nach Wernicke denselben Effecthaben wie eine Herderkrankung im engeren Sinne, sie kann eine transcorticale Aphasie bei Geisteskranken zu Stande bringen.

Wir sehen, dass in der Aphasieforschung die Richtung besteht, functionelle Momente für das Zustandekommen von Herdsymptomen, insbesondere auch aphasischer Störungen heranzuziehen (Grashey, Wernicke, Wolff, Heilbronner und Andere), dass allein schon eine Herabsetzung der Merkfähigkeit genügen kann um das Zustandekommen paraphasieartiger Symptome bei senilen Dementen zu veranlassen, dass eine Dissociation der Vorstellungen der verschiedenen Sinnesgebiete und der Componenten der Vorstellungen innerhalb eines Sinnesgebietes bei dem Zustandekommen aphasischer Störungen mitspielt oder einen wesentlichen Antheil dabei hat.

Bei der Paralyse ist das Auftreten von corticalen und subcorticalen Herdsymptomen hinlänglich bekannt. Für die Dementia senilis resp. für die ihm zu Grunde liegende Gehirnatrophie ist dies ebenfalls durch ältere und neuere Arbeiten dargethan (Pick, Alzheimer, Heilbronner). Der zuletzt genannte Autor hat in der bereits citirten Arbeit darauf hingewiesen, dass es nach der Art der zur Demenz führenden Processe durchaus verständlich ist, dass Symptome, die auf Läsionen circumscripter Hirnpartien hindeuten, unter den übrigen Symptomen dominiren. Die degenerativen Processe der Gehirnsubstanz brauchen nicht diffus in ganz strengem Sinne zu sein. Alzheimer weist in seiner Arbeit über die perivasculäre Gliose darauf hin, dass seine Befunde eine Aufklärung für jene Fälle geben, bei denen wir nach den klinischen Erfahrungen eine Herderkrankung diagnosticiren, aber bei der Section keine Veränderungen finden, die wir als anatomische Grundlage für die klinischen Symptome ansprechen können.

Pick hat Fälle mitgetheilt, in denen in Folge einfacher seniler Hirnatrophie Herdsymptome auftraten, die denen durch Herderkrankung erzeugten klinisch durchaus ähneln können.



Heilbronner berichtet über Epileptische, bei denen nach schweren Anfällen oder protrahirten Psychosen Zustände bestanden, in denen Gesprochenes nicht verstanden wurde, in denen die eigenen sprachlichen Productionen reducirt waren und die Patienten mit den dargereichten Gegenständen nichts anzufangen wussten. Solche Zustände wurden wochenlang beobachtet und führten stets zur Demenz. Dieselben oder ähnliche Vorkommnisse waren bei Alkoholstupor und bei Alkoholdeliranten zu constatiren.

Auch diese Fälle endeten mit einer beträchtlichen intellectuellen Störung (Heilbronner, Bonhöffer).

Im Verlauf der Dementia praecox sind schliesslich vereinzelte Symptome beschrieben worden, die hier zu nennen sind. Kraepelin führt dieselben unter den körperlichen Begleiterscheinungen auf und lässt es durchaus fraglich erscheinen, ob „diese Symptome zu der eigentlichen Erkrankung genauere Beziehungen haben!"

Er nennt halbseitige Lähmungen, die apoplectiform einsetzen und längere Zeit bestehen können, eigenthümliche choreaartige Bewegungen, die er als athetoide Ataxie bezeichnet, aphasische Störungen während eines Zustandes dumpfer Benommenheit. „Diese Patienten konnten nicht die ihnen vorgelegten Gegenstände erkennen oder benennen, obwohl sie sprechen konnten und sich Mühe gaben. Falsche Bezeichnungen kamen oft zu Tage. Derartige Zustände dauerten einige Stunden."

Der Werth aller solcher Symptome ist nun, was die Localisationsfrage angeht, sehr gering, wenn es sich um Reizerscheinungen handelt, da dieselben auch durch verschieden localisirte Störungen bedingt sein können. Grössere Bedeutung kommt den Ausfallssymptomen zu, namentlich wenn sie residuär nach Ablauf der acuten psychischen Störungen beobachtet werden.

Solche Fälle nun, welche durch das Auftreten von Ausfallserscheinungen ausgezeichnet sind, denen mit mehr oder weniger Recht der Name eines Herdsymptoms beigelegt werden kann, sollen hier mitgetheilt und klinisch gewürdigt werden. Die Aetiologie der Fälle und der Verlauf waren durchaus verschieden; es ist ihnen aber das gemeinsam, dass in allen Fällen intellectuelle Störungen aus den Krankheitsvorgängen resultirten.

Es handelt sich um 1 Fall von Demenz bei chronischem Alkoholismus, um 1 Fall von Dementia senilis, um 1 Fall von Demenz nach Epilepsie, um 3 Fälle von katatonischer Demenz und um 2 Fälle von Dementia praecox mit temporären Herdsymptomen.

Fall I.[1]) Eduard N., Eisenbahnsekretär, 62 Jahre alt. Starker Potator. Nie Delirium tremens gehabt. Seit dem 54. Jahre pensionirt wegen unzureichender Leistungen. Seitdem als Versicherungsbeamter thätig. P. war früher stets gesund. Einige Male hat er rheumatische Schmerzen gehabt. P. suchte im Juni 1904 die Poliklinik auf wegen „Kopfschwäche und weil er an die tausend Worte vergessen hat."

1) Vergl.: Versammlung südwestdeutscher Irrenärzte, Freiburg, 30. October 1904.

Status: Sehr gute Ernährung, gutes Aussehen. Organe normal. Pupillen reagiren gut. Die Kniereflexe sind lebhaft. Gang und Haltung straff; Sehschärfe gut; Gehör nicht gestört. Keine Paresen der Extremitäten, Blase und Mastdarm von normaler Function.

Psyche: In dem äusseren Benehmen ist zunächst nichts Auffälliges. P. ist durchaus correct, bewahrt im Umgang sorgfältig die Formen und ist äusserst sorgfältig und sauber gekleidet. Zeitliche und räumliche Orientirung ganz ungestört. P. macht noch Besuche als Vertreter einer Versicherung.

Sein Gedächtniss für alte und jüngere Ereignisse ist lückenlos. Er berichtet über alles (auch zeitlich) durchaus correct. Er spielt jeden Tag im Wirthshaus Schach, er rechnet, schreibt, liest ohne jeden Fehler. Seine Stimmung ist leicht euphorisch. Gegen seine Frau hat er Eifersuchtsideen; sie sei sein Feind, wolle ihn verderben. Diese Ideen bringt P. ohne Affekt vor, er zieht keine Consequenzen und wohnt bei seiner Frau.

Seine Merkfähigkeit ist gut. Keine Confabulation.

Symptome seiner abnehmenden Intelligenz sind folgende: P. arbeitet nichts; er spielt zu Hause mit einem Kanarienvogel, geht ganz correct in Haltung und Anzug (je nach Wetter und Tag gekleidet) spaziren; er macht kleine Einkäufe, liest Zeitung, spielt Schach. Er macht grosse Eingaben an den Bürgermeister und beantragt darin Aenderungen von Strassennamen, Anlegen von Brücken, Strassen, Kirchen etc. Dann bringt er Schriftstücke, in denen er über sich selbst und seine Vergangenheit reflectirt. Dabei ist er oft recht witzig.

So schreibt er zum Beispiel: „Standpunk des N. Als ich pensionirt wurde, habe ich sehr viel verloren, namentlich meine sämmtlichen Vorgesetzten. Eine Weile hindurch war ich so lumpig, dass ich keine Vorgesetzten hatte. Jetzt bin ich in dieser Beziehung vorgekommen, besitze nun einen kräftigen Vorgesetzten, nämlich meinen Willen. Jetzt brauche ich nur zu thun, was mein Wille wünscht etc."

Sprachverständniss ungestört; ebenso Lesen, Spontanschreiben, Diktatschreiben, Copiren. Das Benennungsvermögen ist sehr schwer gestört. Ich gebe eine Zusammenstellung aller Protokolle über die Antworten, die P. gab, wenn man ihm Gegenstände vorzeigte und sie benennen liess.

Brille: Das habe ich schon oft repariren lassen. (P. zieht seine Brille aus der Tasche.)

Bürste: Bleistift.

Briefmarkenkasten: Das weiss ich nicht.

Streichholzschachtel: Das habe ich immer in der Tasche zum Anzünden.

Portemonnaies: Citadelle. Ich habe es selbst. (Fasst in die Tasche.)

Lampe: ?

Wasserleitung: Loch, wo Wasser herauskommt.

Telephon: Kasten zum Telephoniren.

Pfropfen: ?

Fenster: Glas.

Bindfaden: Zum Einbinden.

Nadel: Ich habe es tausendmal gesehen. Näde.

Uhr: ?

Spritze: Davon habe ich keine Ahnung.

Die Spritze wird in Bewegung gesetzt: Es ist eine Spritzerei. Spritzding.

Sofa, Schrank, Regal: ?

Schlips: Eine Halssache.

Apfel: Apfel.

Birne: Weiblicher Aepfel.

Pflaumen: ?



Kirsche: ?
Feder: Schriftstück.
Centimetermaass: ?
Kalender, Abdrücker: ?

Nur folgende Gegenstände erkennt und benennt er richtig: Geld, Stuhl, Tisch, Tinte, Schlüssel, Apfel, Messer.

Für folgende Gegenstände ist er asymbolisch: Thermometer, Stimmgabel, Zange. Von diesen Dingen nennt er nur das Material richtig, aus dem sie gearbeitet sind.

P. wird nun aufgefordert, aus dem Gedächtniss Obstsorten zu nennen. Er kann nur die Aepfel und die weiblichen Aepfel nennen. Dann sagt er nach einigem Besinnen: „Doch ich kenne noch vom Militär her Erbsen, Bohnen, Linsen."

Von Thieren kennt er nur Hund und Pferd.

Von Vögeln kennt er nur die Schwalbe und spricht von seinem Kanarienvogel als einem kleinen gelben, singenden Thier aus Afrika. „Er ist mein Freund."

Das Bezeichnen der Eigenschaften von Gegenständen gelingt gut, auch bei jenen, die er nicht benennen kann.

Spricht man dem P. die ihm fehlende Benennung eines Gegenstandes vor oder schreibt man ihm das Wort auf, so spricht er dasselbe richtig nach, liest es richtig und schreibt das Wort auf Diktat fehlerlos. In der Mehrzahl der Fälle kommt es ihm nicht ganz zum Bewusstsein, dass es das richtige Wort ist, obwohl er es richtig nachspricht. Er fügt oft hinzu, „es kann wohl so sein". Einige Secunden nachher hat er das Wort wieder vergessen.

Eine Verbesserung des Benennungsvermögens tritt nicht ein, wenn er den Tastsinn zu Hülfe nimmt. Dies gilt für alle oben aufgeführten Gegenstände. Er beschreibt dann die einzelnen physikalischen Eigenschaften des Gegenstandes, z. B. Thermometer: „Das weiss ich nicht, es ist aus Glas und Eisen."

Giebt man ihm die Gegenstände zuerst in die Hand, so beschreibt er das Material und die Form, kann sie aber weder benennen noch erkennen. Durch das Zuhilfenehmen der Augen wird der Gegenstand in seiner Bedeutung erkannt, aber nicht benannt.

z. B. P. erhält einen Pfropfen in die Hand gelegt: Nicht aus Eisen, nicht aus Holz, nicht aus Gummi und Glas. Ich weiss nicht. (P. sieht den Gegenstand): „Man setzt es auf die Flasche." Benennung fehlt.

Keine Grashey'sche Aphasie.

Die Gegenstände, die er auf optischem Wege nicht benennen konnte, kann er auch unter Zuhülfenahme der akustischen Vorstellungen nicht benennen, z. B. Uhr, Streichhölzer, Stimmgabel, Wasserleitung, Telephon, Spritze, Lampe etc.

Diese Versuchsresultate waren ganz constant. Nur für einzelne Gegenstände lernte P. die Benennung durch zahlreiche Prüfungen wieder und zwar für die Uhr, Streichhölzer, Lampe, Bürste.

Nach dem Gehör erkennt er die Uhr nie und kann sie auch nicht benennen, obwohl der Versuch oftmals wiederholt wurde. P. sagt bei der nächstfolgenden Prüfung ausdrücklich: er besinne sich genau, welche Gegenstände ihm das letzte Mal gezeigt wurden und bezeichnet sie richtig. Die Namen behält er nicht (mit den genannten Ausnahmen).

In diesem soeben beschriebenen Zustandsbild ist bis jetzt keine wesentliche Veränderung eingetreten. In letzter Zeit macht sich eine stärkere Störung der Merkfähigkeit, eine Erschwerung, die Aufmerksamkeit des P. anzuregen und ideenflüchtige Reden bemerkbar. Die Krankheitseinsicht nimmt ab.

Das Besondere des Falles ist, dass bei einem 62jährigen, sonst gesunden Potator, der nur einen gewissen Grad von Urtheilsschwäche

bietet, bei vollkommen erhaltenem Gedächtniss, vollkommener zeitlicher und räumlicher Orientirung, vollem Sprachverständniss, ungestörtem Sprach-, Lese- und Schreibvermögen in kurzer Zeit ohne irgend welche Zeichen einer organischen Gehirnerkrankung eine vollkommene Aufhebung des Benennungsvermögens eingetreten ist. Nur für einige wenige Gegenstände findet er die Namen. Für einige Dinge, die ihm vorgelegt werden, ist er asymbolisch. Für die meisten Objecte ist er taktil asymbolisch. Wohl ist er im Stande, die Qualitäten der ihm in die Hand gelegten Gegenstände zu bestimmen. Er kann sagen, ob derselbe aus Holz, Eisen, Glas etc. ist. Die Erkennung und Benennung ist auf taktilem Wege unmöglich und nur mit Hülfe des Gesichtssinnes kommt er zur Erkennung des Objectes; die Benennung bleibt auch dann in der Mehrzahl der Fälle aus. Es ist begreiflich, dass die optische Vorstellung bei der Wiedererkennung eine vorwiegende Bedeutung hat.

Für einzelne Objecte, wie z. B. die Uhr, ist er akustisch asymbolisch.

Da die Section des Falles fehlt, so bleibt die Frage offen, ob dieser isolirt auftretenden Störung ein gröberes anatomisches Substrat entspricht. Dagegen spricht das völlige Fehlen aller Symptome, die auf ein organisches Gehirnleiden hindeuten können: Es fehlen nicht nur alle anderen Herdsymptome, sondern auch die anderen subjectiven und objectiven Allgemeinsymptome. Ferner ist daran zu erinnern, dass nach Lichtheim die amnestische Aphasie kein Herdsymptom im engeren Sinne zu sein braucht, sondern nur Theilerscheinung einer allgemeinen Gedächtnissschwäche. Der Fall ist aber dann dadurch besonders ausgezeichnet, dass diese Störung des Benennungsvermögens der Gedächtnissstörung Monate lang vorausgeht und ganz isolirt auftritt.

Das Verhalten des Kranken in der allerletzten Zeit weist darauf hin, dass alsbald durch stärkere Störung der Aufmerksamkeit, der Merkfähigkeit und des Sprachverständnisses allmählich das bis jetzt isolirte Symptom verdeckt werden wird und in der allgemeinen Demenz aufgehen wird.

2. Jakob H., 72 Jahre alt, Maler. Vor 7 Jahren hat er einmal Bleikolik gehabt. Seit einigen Jahren besteht ein leichter Grad von Vergesslichkeit, Gedächtnissschwäche für weiter zurückliegende Dinge; im Uebrigen zeigte Pat. ein normales Verhalten und lebte ruhig im Kreise seiner Familie.

Am 28. August 1901 wird er in seinem Zimmer angetroffen, wie er in demselben umherirrt, Gegenstände umwirft und sich räumlich absolut nicht zurecht findet. Im Gebrauch seiner Arme und Beine war er dabei ganz unbehindert, auch die Sprache und das Sprachverständniss war normal. Die Angehörigen haben den Eindruck, dass er ganz blind sei. Aufnahme in die Klinik am 5. Sept. 1901.

Befund: Organe normal. Keine Störungen von Seiten der Motilität und Sensibilität. Pupillen und Augenmuskeln functioniren normal. Fundus oculi und die brechenden Medien ohne irgendwelche Veränderungen. Reflexe normal. Keine Gleichgewichtsstörung. Gehen, Stehen, Treppensteigen ohne Störung, abgesehen von der



durch die hochgradige Sehstörung bedingten Unsicherheit. Die Bewegungen von Armen und Beinen sind gut coordinirt, Pat. hantirt mit allen Gegenständen richtig. Keine Aphasie. (Beispiele: Ich heisse Jakob H.; Herr Doctor, da muss ich mich besinnen, 1888 nicht wahr; so etwa Dienstag, den 12., ich komme aus Kehl; wo ich jetzt schlafe, weiss ich nicht.) Sprachverstäniss erhalten. Sehstörung: Pat. beklagt sich, dass er schlecht sehe. Er ist nicht im Stande, irgend einen Gegenstand zu erkennen. Nähert man ihm Gegenstände von beliebiger Grösse, so bemerkt er wohl, dass sich etwas bewegt, auch wenn der Gegenstand sich in der Peripherie befindet; auch erkennt er die Richtung, in der sich derselbe bewegt. Es besteht kein Unterschied zwischen dem centralen und peripheren Sehen. Nähert man eine weisse Scheibe von der Seite her, so bemerkt Pat. sie lange bevor sie die Mitte des Gesichtsfeldes erreicht.

Eine genauere Aufnahme des Gesichtsfeldes war in diesem Stadium unmöglich, da die Aufmerksamkeit des Pat. durch Objecte von geringer Grösse sehr schwer zu erregen war.

Grosse farbige Flächen unterscheidet er; irrt sich aber bei der Benennung der Farben.

2. Oct. 1901. Orientirung im Raume immer noch vollkommen aufgehoben. Pat. findet sich in den Räumen, die ihm seit Wochen zum Aufenthalt dienen, absolut nicht zurecht. Er weiss nicht, wie die Zimmer zu einander liegen, wo sein Bett, wo der Abort. Er bewegt sich aber jetzt in den Räumen ohne besondere Führung einher. Sonst ganz correctes Benehmen. Keine Wahnideen und Sinnestäuschungen. Rechenvermögen leidlich gut erhalten. Keine Aphasie. Sprachverständniss erhalten. Keine Paraphasie. Neigung zu Confabuliren. Dieselbe tritt hervor, wenn man die zeitliche Orientirung des Pat. prüft und auch dann, wenn man Sehprüfungen macht. Pat. sucht offenbar sein mangelhaftes Erkennungsvermögen dadurch zu corrigiren und zu verdecken.

Beispiele: Vorgelegte Gegenstände:

Schlüssel: Hemdenknopf, es ist aber lang. Nein! Das ist ein Knopf. Es ist ein Schlüssel. Wenn ich eine Brille gehabt hätte, hätte ich besser gesehen.

Uhr: Das ist — (beugt den Kopf hin und her) ach! eine Uhr mit Ring daran. Der kleine Zeiger steht auf 11 und der grosse rechts unten.

Wieviel Fenster im Zimmer? Pat. fängt an zu zählen und zählt mehr als vorhanden sind.

Portemonnaie: Das kommt mir vor . . . Es hat einen weissen Streifen durch und eine Höhlung. Ich sehe heute schlecht. Es ist ein Portemonnaie. (Die Beschreibung ist ganz falsch.)

Schlüssel: Das ist eine Feder oder Bleistift oder Schlüssel; es hat ein Loch daran. Ein Etui oder Buch. (Nach Berühren.) Es ist ein Bleistift.

Messer: Cigarrenspitze, (nach Berühren) Messer.

Papier: Papier.

Schlüssel: Bleistift, nein, Schlüssel.

3 Mark: Stück Geld.

5 einzelne Münzen: 3 Stück Geld. Nein! Ah, da sind noch 2. Ich habe vorher nicht genau gesehen.

Knopf: Inwendig hat es noch Löcher, es ist flach wie eine Kapsel. (Beim Berühren): Knopf.

Tintenwischer: Das ist wollig, wie ein Handschuh.

Ring: Ich sehe nicht. Das ist ein Ring. Jetzt ist er wieder fort. Doch jetzt wieder.

Aus den zahlreichen Versuchsprotocollen, die im Laufe von Monaten entstanden sind und die ich unmöglich in extenso mittheilen kann — sie würden allein das Volumen dieses Artikels verdoppeln —, möchte ich Folgendes als Resultat hervorheben. Es ist sehr auffällig ein rascher Wechsel in den Symptomen. An einzelnen Tagen

erkennt und benennt Pat. alle Gegenstände ganz richtig. An andern Tagen macht er Fehler über Fehler. Er beschreibt oftmals Gegenstände ganz falsch, um sie am Schlusse richtig zu erkennen und zu benennen.

Manche Gegenstände, die er auf optischem Wege nicht erkannt hat und benannt hat, erkennt er beim Berühren. Ein ander Mal gelingt auch dies nicht (mit demselben Gegenstand). Er macht die grössten Fehler auch beim Betasten.

Ferner hat man den Eindruck, als wenn es zeitweise sehr schwer ist, durch optische Eindrücke die Aufmerksamkeit des Pat. zu fesseln. Namentlich misslingt dies, wenn die Gegenstände klein sind, schwach beleuchtet, oder wenn man nur Abbildungen, welche wenig contrastreich sind, vorzeigt. Darüber möchte ich noch einige Protocolle vorlegen. Pat. hatte am Vormittag die Buchstaben der Jäger'schen Tafeln von 1—6 auf 2—3 m Entfernung ohne Fehler gelesen. Er bekommt Bilder vorgelegt.

Erdbeere: Das ist eine Blume oder Erdbeere.

Maikäfer: Braun auf weiss.

Vogel Strauss und Bäume: Das ist grün (deutet auf die Bäume), das ist schwarz (Rumpf), das ist ein Stiel (deutet auf die Beine).

Waschtisch: Wie ein Kasten.

Stiefelknecht: Gelblich.

Stuhl: Das bring ich nicht heraus.

Stuhl schematisch mit schwarzen Strichen auf weissem Grunde: Das ist ein Stuhl.

Schlüssel (im Bild): ?

Schlüssel (wirklich): Schlüssel.

Schuh (im Bild): ?

Schuh (wirklich): Schuh.

Ebenso geht es mit Licht, Uhr, Bürste.

Hund (im Bilde): Gelb, grün (zeigt auf die Bäume) Papier. Ist das nicht der Kopf?

Farbensinn ungestört.

Pat. kann alle Gegenstände bis auf die Einzelheiten aus der Erinnerung beschreiben.

Er kann schematisch gehaltene Figuren aus dem Kopf zeichnen und verhält sich dabei etwa so wie ein Normaler, der mit geschlossenen Augen oder ohne Controlle der Augen, solche Zeichnungen anfertigen soll.

Merkfähigkeit auf acustischem Gebiete ist nicht wesentlich gestört. Pat. erkennt die Personen seiner Umgebung nach den Stimmen. Er behält Merkworte in der richtigen Reihenfolge bis zu 20 Minuten.

Die optische Merkfähigkeit ist hochgradig reducirt. Pat. ist überhaupt nicht mehr im Stande, auf optischem Wege irgend ein neues Erinnerungsbild oder Vorstellung zu erwerben. Diese Störung macht sich auch geltend bei dem Bemühen, complicirtere Dinge zu erkennen und benennen, sie verhindert auch Pat. an complicirten schematisirten Figuren, die nur in einzelnen Details von einander abweichen, die Unterschiede herauszuerkennen. Pat. beginnt die Beschreibung solcher Gegenstände und Figuren, geht von einem Theil auf den andern über und vergisst immer wieder den vorhergehenden, so dass er am Schlusse die einzelnen Theile nicht zusammenbringt.

Der Fall ist also dadurch ausgezeichnet, dass bei einem Manne mit beginnender seniler Demenz ganz plötzlich ohne irgendwelche andern schwereren cerebralen allgemeinen oder herdartigen Störungen, ohne Bewusstlosigkeit eine Abnahme des Sehvermögens eintritt, sodass



Patient den Eindruck eines Erblindeten macht. Die Sprache und das Sprachverständniss blieben erhalten und die sprachliche Reaction beweist, dass von einer allgemeinen geistigen Stumpfheit keine Rede sein kann.

Es gelang nun zunächst überhaupt nicht die optische Aufmerksamkeit des Kranken zu erwecken, es war als sehe Patient überhaupt nichts oder reagire nur auf besonders starke Reize. In derselben Zeit war Patient aber auf acustischem Wege sofort zu fixiren und gab gut Auskunft. Diesem Stadium folgte ein anderes, indem Patient nur zeitweise schlecht zu sehen schien und ein fortwährender Wechsel in seinem Verhalten war sehr auffällig.

Einmal erkennt Patient eine Reihe von Gegenständen mühelos, macht keinen Fehler und benennt alles richtig. Dieselben Gegenstände machen ihm ein anderes mal oder auch im Verlaufe derselben Untersuchung Schwierigkeiten. Er macht allerhand Umschreibungen, fabulirt ganz falsche Beschreibungen des Objectes, um sich gewissermassen aus der Verlegenheit zu helfen. Die Störung wird um so stärker, je mehr man es vermeidet die Gegenstände stark zu belichten oder auf stark contrastirendem Hintergrunde zu präsentiren; die Störung wurde ganz exquisit, wenn man Patienten bildliche Darstellungen erläutern liess. Oftmals bemerkt Patient die ihm vorgehaltenen Gegenstände zunächst garnicht oder schenkt ihnen gar keine Aufmerksamkeit, namentlich wenn die Objekte klein waren, und man hat gelegentlich dann den Eindruck als, wenn Patient überhaupt nicht sieht. Gesichtsfelddefecte liessen sich nicht nachweisen, abgesehen von einer leichten Einengung des Gesichtsfeldes[1]).

Der Fall erinnert an einen Kranken, den Pick beschrieben hat und als appercerptive Blindheit bezeichnet hat. Diese Kranke appercipirte und identificirte, aber man hatte stellenweise den Eindruck, dass sie überhaupt nicht sah. Die Störung konnte durch andere Sinnesorgane corrigirt werden, z. B. durch den Geruchssinn. Pick zieht also als Erklärung die Aufmerksamkeit, das Blickfeld des Bewusstseins heran und vergleicht den Fall mit einem Menschen mit getrübtem Bewusstsein. Die optische Componente des betreffenden Begriffs ist unerregbar. Solche Fälle haben Beziehungen zu den Störungen, die Lissauer als apperceptive Seelenblindheit bezeichnet hat. Lissauer lässt die Frage offen, ob eine erschwerte Apperception allein genügt, um eine Verkennung der Aussenwelt zu bedingen und ob diese Störung nur eine Theilerscheinung einer auch sonst noch vorhandenen Seelenblindheit sei.

Aehnliche Beobachtungen bei Dementia senilis liegen von Reinhard, Freud, Zingerle, Hitzig u. a. vor. Freud berichtet z. B.: der Kranke stand vor mir, als habe er das Licht wieder vergessen; nachher wieder Erscheinungen typischer Seelenblindheit.

Bei meinem Kranken kann die Störung sehr wohl als apperceptive Seelen-

1) Dr. Landolt hatte die Freundlichkeit mich bei dieser Untersuchung zu unterstützen.



blindheit resp. Blindheit aufgefasst werden in dem Sinne, wie die genannten Autoren diese Bezeichnungen gebraucht haben. Ob auch in meinem Falle eine eigentliche Seelenblindheit daneben bestand, erscheint noch durchaus fraglich. Eine Anzahl von falschen Antworten, die darauf schliessen lassen, können wohl durch 2 Momente mehr functioneller Natur erklärt werden, nämlich durch die schwer zu erregende Aufmernsamkeit und durch die Confabulation. Patient beschreibt oftmals die vorgelegten Gegenstände rein aus der Phantasie, um eben eine Antwort zu geben. Die Beschreibung hat oftmals gar keine Beziehungen zu den betreffenden Gegenständen. In derselben Untersuchungsperiode kann Patient dann gelegentlich denselben Gegenstand richtig erkennen. Die Rolle, welche die Confabulation hier spielen kann, erscheint wichtig. Hervorzuheben ist noch das besser erhaltene optische Gedächtniss bei schwerster Störung der optischen Merkfähigkeit. Die acustische Merkfähigkeit zeigte im Vergleich zur optischen nur eine geringe Herabsetzung. Eine gröbere anatomische Läsion in dem Falle anzunehmen, liegt kein Grund vor.

Der Verlauf der Erkrankung (jetzt 3 Jahre Dauer) ist typisch für Dementia senilis.

Fall 3. Es handelt sich um einen Fall von epileptischer Demenz mit aphasischen und asymbolischen Symptomen, von dem hier nur ein kleiner Theil der sehr umfangreichen Protokolle mitgetheilt werden kann.

Albertine F. 12 Jahre alt. Seit 5 Jahren bestehen in Anschluss an Keuchhusten epileptische Anfälle. In letzter Zeit sind die Anfälle gehäuft. Allmälige Abnahme der geistigen Fähigkeiten. Seit März 1901 täglich bis 10 Anfälle. Dementer Gesichtsausdruck, läppisches Benehmen, sexuelle Erregbarkeit. In einem Stadium ohne Anfälle, in dem die Kranke nicht benommen und gut zu fixiren war, liess sich Folgendes feststellen: Das Benennen von Gegenständen ist hochgradig gestört.

Beispiele:

Knopf: Das weiss ich nicht. Ja ein Kloch. Klopfel (als ihr das Wort vorgesprochen wird) Klopfel, ich kann es nicht behalten.

Schlüssel (vorsprechen): Schloche, Schlotten, Schlüssel (nach einigen Secunden wieder) Schlochel.

Federhalter: Pfeffer. Ich weiss nicht wie man es nennt. (Nach langem Besinnen) da ist eine Feder.

Brief: Drief.

Betttuch: Hemd.

Schlüssel: Schlüssel.

Messer: Hemd. Man schneidet damit (auch bei Berühren nicht richtig benannt). (Nach ungefähr 1 Minute, während der sie das Messer zwischen den Fingern hält) Ah das ist ein Messer.

Streichholz: (Nicht benannt, auch nicht bei Betasten.)

Baum: Daum.

Pfropfen: Das sehe ich immer, aber ich weiss was es ist. Ein Holzding (sie macht eine bohrende Bewegung).

Eimer: Das ist etwas zum Hereingiessen.

Kerze: Man macht als Licht, ich weiss nicht wie ich sagen soll.

Cylinder: Es ist ein Glas vor dem Licht.

Spiegel: Spiegel.



Bürste: Bürste.

Tintenfass: Ist ein Sand ein . . . ich weiss es nicht mehr.

Docht: Was man in die Höhe zieht.

Gieskanne: Fläschel; ach nein, ich weiss nicht.

Hund: Ross (auch auf Bellen nicht richtig benannt).

Gans: Ich habe noch nie solche gesehen.

Kochherd: Das haben wir zu Hause.

Gurke: Kohl.

Spontan sprechen ist kaum gestört. Sie sagt das Vater Unser auf, giebt z. B. vor Gericht einen ausführlichen Bericht als Zeugin, dass dem Richter keine Sprachstörung auffiel.

Beim Nachsprechen macht sie zahlreiche Fehler, namentlich dann, wenn die Worte und Sätze ihr weniger geläufig oder gar ganz unbekannt und unverständlich sind.

Ausgewählte Beispiele:

Bonifatius: Bonafacetti.

Salomon: Salomun.

Morgenstunde hat Gold im Munde: Mollschenstunden hat . . . (besinnt sich) Ich kann nicht weiter. Morgenstunde hat Stund im Munde.

Glück und Glas etc.: Glück von Glas spricht Glünk und Glad spricht das.

Gleich darauf spricht sie folgende Sätze ohne Fehler nach: „Ich wohne in Strassburg, ich bin krank, ich bin im Spital, im Strassburg im Spital sind viele Kranken."

Dann: Viele im Spital sind viele Kranken.

Sag mir ein Lied her! Lied her.

Du sollst ein Lied hersagen! Ich soll ein Lied hersagen.

Spontanschreiben, Nachschreiben und Dictatschreiben zeigen wesentliche Störungen, wie das aus folgenden Beispielen hervorgeht.

Watterunsser Derdubisst In dem Yimmel Dein Name Wille geschehe Wih Im Himmel Alsoauch Auf erden. So schreibt sie spontan.

Nach Dictat liefert sie Folgendes:

(Schiltigheim) schidichheim.

(Cijarre) siyarher.

(Kartoffelsalat) Kadosesolad.

Die Symptome, welche diese Kranke bot, lassen sich folgendermassen zusammenfassen. Zunächst ist hervorzuheben, dass die Kranke zu einer Zeit zur Untersuchung kam, in der keine Anfälle und keine Bewusstseinstrübungen auch nur leichten Grades bestanden, dass ihre Aufmerksamkeit in durchaus normaler Weise zu erregen war.

Mit einer Anzahl von Gegenständen weiss die Kranke zunächst nichts anzufangen. Jedoch ist nicht zu bestreiten, dass die Störung sich etwas ausgleicht, wenn man der Kranken Zeit lässt.

Hochgradig gestört ist das Namenfinden bei taktilen und optischen Wahrnehmungen. Manche Dinge nennt sie sofort richtig allein bei Betasten, andere erst dann, wenn sie dieselben betrachtet, und oftmals führt auch das nicht zu einer richtigen Benennung. Stellt man den Versuch in der Weise an, dass man die Kranke eine Anzahl von Gegenständen zunächst nur durch tactile Wahrnehmungen beurtheilen lässt, so zeigt sich, dass die Kranke solche Objecte, die sie schon allein



durch den Tastsinn erkannt und richtig benannt hatte, auch stets auf optischem Wege allein erkannte. War die Identificirung auf optischem Wege unmöglich, so führte die isolirte tactile Wahrnehmung in einem später angestellten Versuche auch nicht zu einem Erkennen.

Die Kranke brachte zahlreiche Umschreibungen der nicht benannten Gegenstände und häufige Paraphasien. Es ist aber auch in diesem Falle nicht zu verkennen, dass mehr allgemein functionelle Störungen die Antworten der Kranken beeinflussen; so das Symptom des Confabulirens und der Echolalie, die gelegentlich constatirt wurden.

Das spontane Sprechen zeigte nur ganz geringfügige Störungen. Beim Nachsprechen treten aber zahlreiche paraphasische Störungen auf, die so ausgeprägt sind, dass manche Worte ganz unverständlich sind, die umsomehr zunehmen je ungewöhnlicher die Worte und Sätze sind, welche man der Kranken zum Nachsprechen vorlegt. Aehnliche Störungen treten auch beim Schreiben und Lesen auf.

Dass auch in diesem Falle keine gröbere anatomische Läsion zu erwarten ist, kann wohl füglich behauptet werden; die lange klinische Beobachtung gab auch später keine Anhaltspunkte dafür.

Die nächstfolgenden 3 Fälle betreffen Katatoniker, bei welchen es bereits zu einer mehr oder weniger hochgradigen intellectuellen Störung gekommen ist und bei welchen ich eine tactile Asymbolie, Störungen des Lese- und Schreibe-Vermögens und eine spastische Hemiparese feststellen konnte.

Fall 4. Emil B. 47 J. alt. Mutter in Psychose gestorben. Im 18. Jahr soll Pat. eine kurze psychische Erkrankung durchgemacht haben, die auf Hitzschlag zurückgeführt wurde. Beginn der psychischen Störung November 1900: Psychische Depression: Wahnvorstellung, Nahrungsverweigerung, Suicidversuche.

Befund März 1901: Organe normal; Pupillen etwas weit, gut reagirend; Patellarreflexe normal; keine Paresen. Orientirung zeitlich und räumlich ungestört. Pat. ist sehr wortkarg, zeitweise ganz mutacistisch. Abbrechen mitten im Wort. Nahrungsverweigerung vollkommen, sodass Pat. wochenlang gefüttert werden muss. Einförmigkeit der Körperhaltung und Muskelspannung sehr stark. Oft verharrt er in Knieellenbogenlage. Heftiger Widerstand gegen passive Bewegungen.

Keine Triebhandlungen, keine Bewegungsstereotypien. Zeitweise monotones Weinen und unarticulirte Laute. Oft ganz unsauber. Wahnbildung spärlich (muss das Fleisch seiner Kinder essen), Selbstvorwürfe.

Verlauf: In diesem Krankheitsbilde hat sich im Laufe von fast 4 Jahren nichts geändert. Zeitweise ist Pat. vollständig negativistisch und muss monatelang gefüttert werden. Keine Triebhandlungen. Die Haltungsstereotypien und Wahnideen sind absolut constant geblieben.

Am 15. Juli 1903 wird constatirt, dass Pat. beim Essen den linken Arm auffallend wenig gebraucht.

Befund: Psyche ganz unverändert. Es sind keine epileptischen oder apoplectischen Insulte vorausgegangen. Die linke obere und untere Extremität bleiben bei activen Bewegungen deutlich zurück und zeigen stärkere Spannungen und Steigerung der Sehnenreflexe als die andere Seite. Es bestehen aber links kein Fussclonus und Babinsky'sches Symptom. Die Sensibilität ist für alle Qualitäten intact.

Am 20. Juli: Deutliche spastische Hemiparese links.



Am 1. August: Die Parese nimmt zu. Die Contracturen werden stärker. Der Patellarsehnenreflex ist links gesteigert. Es besteht links Fussclonus und Babinsky's Symptom.

Die Sensibilität ist intact. Keine Aphasie. Sprachverständniss normal. Keine Hemianopsie, keine Paraphasie.

12. August: Pat. liegt jetzt meist im Bett, da er das linke Bein und den linken Arm in ausgesprochener activer Contractur hält und zwar in Beugecontractur.

Versucht man die Contractur zu lösen, so klagt Pat. über Schmerzen und beginnt monoton zu weinen. Die electrische Untersuchung der paretischen Extremitäten ergiebt normale Erregbarkeit.

14. August: Es zeigt sich ein auffallender Wechsel in der Stärke der linksseitigen Contractur. Wird Pat. z. B. auf einen Stuhl gesetzt, so beginnt er allmälig die in Beugestellung befindlichen Extremitäten langsam zu strecken. Die Streckung des Beines geht manchmal so weit, dass das Bein wieder den Boden berührt. Das Verhalten der Sehnenreflexe ist das gleiche wie früher.

20. Juni 1904: Das psychische Verhalten ist das gleiche geblieben. Aufmerksamkeit, Gedächtniss und Merkfähigkeit sind ungestört.

Die Sprache: Spontan spricht Pat. sehr wenig, in abgerissenen Worten mit eigenthümlichem Tonfall. Sprachverständniss ist erhalten. Pat. spricht von Hause aus nur französisch, hat aber im Laufe der Jahre in der Klinik Sprachverständniss für einige deutsche Redensarten erworben.

Die Sensibilitätsprüfung, insbesondere an der spastisch paretischen Hand ergiebt nun Folgendes:

Pat. empfindet spitz und stumpf am ganzen Körper, auch an der linken Hand, ebenso warm und kalt. Die Tastkreise konnten bei ihm nicht genau geprüft werden. Auch gelang es nicht das Lagegefühl in den paretischen Extremitäten zu controliren. Das Localisiren der Tastempfindung war nicht gestört. Pat. ist nun nicht im Stande mit der linken Hand folgende Gegenstände zu erkennen, resp. zu benennen:

Messer, Bürste, Scheere, Knopf, Geld, Bleistift, Uhr, Nadel, Flasche, Streichholzschachtel. Auch einfache geometrische Modelle, die aus Blech hergestellt waren, konnte er nicht beschreiben und in ihrer Form erkennen. Mit der rechten Hand gelingt ihm das Identificiren der genannten Gegenstände ganz mühelos.

Diese Störung liess sich stets ohne irgendwelche Aenderung auch in der nächstfolgenden Zeit nachweisen.

25. Juni: Schriftprüfung: Pat. schreibt auf Dictat und spontan alle Zahlen, seinen Namen, Geburtsort und das Alphabet durchaus richtig. Die Ausführung der Schriftzüge ist langsam, oft unterbrochen mitten in den einzelnen Buchstaben. Die Linienführung zeigt einen leichten Tremor, einige Buchstaben sind in dem Verhältniss der einzelnen Theile zu einander ganz entstellt.

Beim Schreiben des Alphabetes lässt nun Pat. den Buchstaben S aus und begründet dies damit, dass er nicht mehr wisse, wie er geschrieben wird. Alle anderen Buchstaben kann er mühelos schreiben. Auch diese Störung liess sich in der nächstfolgenden Zeit constant feststellen.

28. Juni: Nachdem Pat. in den letzten Tagen beim Schreiben des Alphabetes den Buchstaben „S" stets ausgelassen hat, schreibt er im Worte „Strassburg" heute das s richtig. Die Fähigkeit des Pat. zu schreiben, zeigt noch insofern eine Störung, als Pat. nur solche Worte schreibt, welche ihm geläufig sind (Schrifterschwerung).

In diesem Verhalten des Pat. hat sich seitdem nichts geändert.

Fall 5. Valentin D., 43 Jahe alt. Dauer der psychischen Störung jetzt acht Jahre, davon die letzten 4 Jahre dauernd in klinischer Beabachtung. Militärfrei wegen Mindermaass. Beruf: Handlanger, Landarberter. Seit 9 Jahren kleiner Kohlenhändler. Seit 9 Jahren starker Potus.



Die ersten psychischen Symptome waren Stimmungsschwankungen, Wuthanfälle, Eifersuchtsideen, Abnahme des Gedächtnisses. Die Sprache wurde eigenthümlich unverständlich. Pat. zeigte eine fortwährende motorische Unruhe.

October 1900. Organe normal. Pupillen von normaler Reaction. Patellarreflexe lebhaft. Keine Parese, keine Aphasie, Sprachverständniss erhalten. Psyche: Orientirung ungestört, keine groben Gedächtnissdefecte. Pat. verfolgt Tagesereignisse in den Zeitungen und kann über dieselben berichten. Im Uebrigen zeigt er ein indifferentes Verhalten, thut nichts, verlangt zeitweise entlassen zu werden. Eifersuchtsideen gegen die Frau.

Das Auffälligste ist die motorische Störung: Fortwährende Unruhe des ganzen Körpers. Die Bewegungen können an choreatische erinnern, sind aber nicht so rasch und haben nicht den Bewegungseffect wie bei Chorea. Pat. hantirt trotz dieser Bewegungsstörung leidlich geschickt. Fortwährendes Schnaufen, Prusten und Rülpsen. Die Sprache ist durch diese Störung sehr erschwert und ähnlich wie bei Stotternden. Pat. verweilt lange auf Anfangsbuchstaben, bricht mitten im Satz ab und bringt zwischen den Worten gurgelnde, unverständliche Laute hervor. Die Tonlage ist zu hoch für sein Alter. In diesem Bilde hat sich im Laufe der 4 Jahre nichts geändert. Pat. querulirt, wird aus Zorn darüber, dass er nicht entlassen wird, gelegentlich aggressiv, seine Neigung sich zu beschäftigen, ist noch geringer geworden, sein Rechenvermögen leidlich gut erhalten.

Juni 1904 wird bei dem Pat. die Sensibilität geprüft. Pat. unterzog sich dieser Prüfung sehr bereitwillig.

Befund: Die Tast-, Schmerz- und Wärmeempfindung ist ungestört, ebenso die Lageempfindung. Als Beweis dafür, dass sich bei dem Pat. die Prüfungen gut ausführen liessen, führe ich an, dass er bei der Untersuchung auf Lageempfindung bereitwillig die passiven Bewegungen des einen Armes mit dem andern nachahmte, ohne sich zu irren. Er ist nun nicht im Stande folgende Gegenstände durch Betasten zu erkennen: Bürste, Uhr, Schlüssel, Brille, Scheere, Schachtel, Portemonnaie, Bleistift, Flasche. Mit dem Gesichtssinn erkennt er die Dinge sofort und benennt sie richtig. Von geometrischen Modellen beschreibt Pat. nur den Kreis richtig, während er die anderen Formen wie Herz, Quadrat, Rechteck, Rosette, Fisch, Flasche, nicht zu beurtheilen vermag. Dies Verhalten des Pat. war ein absolut constantes. Die Schriftzüge des Pat. haben sich im Laufe der letzten 4 Jahre sehr verschlechtert. Die Schritzüge sind ungleichmässig, die Theile der einzelnen Buchstaben sind im Verhältniss zu einander gestört.

Er schreibt die Zahlen alle richtig, das Alphabet auch, aber er ist nicht im Stande, die Buchstaben q, y, k, aus der Erinnerung heraus, richtig zu schreiben, auch wenn man ihm ein Wort dictirt, welches mit K anfängt, wie z. B. das Wort Krug, bringt er es nicht zu Stande.

Das Nachschreiben der genannten Buchstaben gelingt. Er erkennt auch dieselben aus einer Reihe von anderen Buchstaben richtig.

Das Lesevermögen des Pat. ist folgendermaassen gestört: Er wiederholt oftmals die Anfangssilben eines Wortes, setzt öfters ganz falsche Silben in Worte, die er im Uebrigen ausspricht und bringt Worte, die ihm weniger bekannt sind, falsch heraus.

Beispiele: „Ovantionen, Pupillne Starre, Liberatheater etc“.

Dass er diese Fehler macht, fällt ihm nicht weiter auf.

Auch diese Untersuchungsresultate waren constant.

Es wurden noch 3 weitere Fälle, die zur Gruppe der Katatonie gehören, auf die eben beschriebenen Störungen hin untersucht. Bei 2 dieser Kranken, welche erst kurze Zeit in der Klinik waren, liess sich nichts von diesen Störungen im Gebiete des Tastgefühls nachweisen. Nur bei



einem (Fall 5), welcher seit mehreren Jahren an zeitweise auftretenden Erregungszuständen mit Halluciationen litt und mit guten Remissionen entlassen werden konnte, wurde ein ähnliches Verhalten constatirt. Wohl konnte er alle oben genannten Gegenstände richtig mit Hülfe des Tastsinnes allein erkennen und benennen. Von den geometrischen Modellen aber beurtheilte er nur den Kreis und das Viereck richtig, während er unfähig war, die andern genannten Formen richtig zu bezeichnen.

Wie haben wir nun diese bei den letzten 3 Kranken festgestellten Störungen aufzufassen.

Was nun zunächst die halbseitige spastische Lähmung angeht, so wird man ohne Section wohl kaum eine einwandsfreie Deutung desselben geben können. Das Verhalten der Sehnenreflexe war dasselbe wie bei einer organischen Lähmung; ein gewisser Wechsel in der Stärke der Lähmung resp. der Contractur sprach aber gegen eine organisch bedingte Störung im gewöhnlichen Sinne des Wortes.

Dass neben den Symptomen der Katatonie ein organisches Gehirnleiden bestand, dafür sprach nichts, am allerwenigsten die Entwicklung der Lähmung. Wir werden also zunächst dieses Herdsymptom zu den spastischen Erscheinungen zählen, die im Verlauf der Katatonie oft beobachtet werden, und müssen es unentschieden lassen, ob sich für dieses Ausfallssymptom nicht eine anatomische Grundlage wird nachweisen lassen.

Steigerung der Sehnenreflexe inclusive der Dorsalflexion der grossen Zehe ist von verschiedenen Autoren beobachtet.

Auffällig ist aber in unserem Falle die ausgesprochene Halbseitigkeit mit Contractur und die Combination mit der Tastlähmung. Es fragt sich ferner, ob diese letzte Bezeichnung für die Störung, welche die Kranken auf dem Gebiete der Sensibilität boten, die richtige ist.

Der Fall 4 liess sich in Folge der bestehenden Contractur nicht sicher auf seinen stereognostischen Sinn prüfen. Trotz erhaltener Tast-Schmerz-Temperaturempfindung vermochte er nicht einen Gegenstand und keinen der geometrischen Modelle zu beurtheilen und zu benennen.

Dieselbe Störung bot Fall 5, bei dem sich mit Sicherheit zeigen liess, dass keine Veränderung der Lageempfindung bestand. Wir werden also wohl die Störung als taktile Asymbolie zu bezeichnen haben, womit nur gesagt ist, dass der Kranke die Fähigkeit verloren hat, Gegenstände durch Berührung zu erkennen. Es würde die Störung also zur Seelenblindheit gehören.

Die Fähigkeit, auf optischem Wege die Gegenstände zu erkennen und zu benennen, war in allen 3 Fällen ungestört. Nehmen wir also an, dass in Folge der lange dauernden psychischen Störung die Kranken der Anstrengung nicht gewachsen sind, Gegenstände mittelst des Tastsinnes zu erkennen, so wäre dies isolirt auftretende Symptom



nur der Ausdruck der Demenz und es ist an eine Auffassung von Lissauer zu erinnern, welcher meint, dass mehr Intelligenz dazu gehört, ein Object mittelst des Tastsinnes zu erkennen, als mittelst des Auges.

Auch der isolirte Ausfall von Erinnerungsbildern einzelner Buchstaben in Fall 4 und 5 fällt unter den Begriff der Demenz und es ist besonders hervorzuheben, dass der Kranke 4 das fehlende S in einer geläufigen Combination innerhalb eines Wortes gut zu Stande brachte. Die associative Anknüpfung bringt eine Erleichterung der Reproduction.

Im Falle 4 mit der linksseitigen Lähmung fehlten alle aphasischen Störungen; Lesen und Schreiben waren bis auf die katatonische Behinderung der Aussprache und der Bewegungen beim Schreiben ungestört.

Der Fall 5 zeigte eine Störung beim Lesen, die derjenigen ähnelt, welche das epileptische Mädchen bot. (Fall 3.) Geläufige Worte und Sätze wurden mühelos reproducirt; ungewöhnliche Worte wurden verstümmelt, mit unrichtigen Silben durchsetzt vorgebracht, so dass gelegentlich das Wort unverständlich wurde.

Spontan producirte der Kranke nie Wortneubildungen.

Schliesslich sollen an dieser Stelle 3 weitere Fälle von Katatonie Platz finden, welche durch das Auftreten körperlicher Symptome ausgezeichnet sind.

Fall 7. Heinrich R., 17 Jahre alt. Erste Entwicklung durchaus normal. Schule sehr gut.

Vor 14 Tagen angeblich in Folge einer Familienscene plötzliche Erregung mit Krämpfen und Suicidversuchen. Nach einigen Tagen vorübergehende Beruhigung. Seit 5 Tagen erneute Erregungen, Suicidversuche. Choreatische Bewegungen.

Die r. Körperhälfte zeigt eine ausgesprochene schlaffe Parese, sowohl im Arm wie im Bein. Heftige Angstzustände und Beeinträchtigungsideen.

30. August. Aufnahme in die Klinik.

Befund: Organe normal. Rechte Pupille etwas weiter, r. Arm und r. Bein deutlich paretisch bei gesteigerten Sehnenreflexen. Die Sensibilität an der r. Körperhälfte ist normal. Keine Tastlähmung. Grosse motorische Unruhe aller Körpermuskeln, die an choreaartige Bewegungen erinnern, Echopraxie, Negavitismus angedeutet. Lautes monotones Weinen. Beeinträchtigungsideen. Keine Sinnestäuschungen.

10. Sept. Vollständige Beruhigung. Die Parese rechts ist noch deutlich, auch im Facialis. Die Sprache ist ungestört. Schreiben bringt Pat. nicht zu Stande, trotz Bemühung (Schreiberschwerung).

Psyche. Manirirtes Benehmen. Herausplatzen. Keine Krankheitseinsicht.

Am 10. October wird Pat. entlassen. Es besteht noch eine deutliche Parese rechts, die insbesondere beim Sprechen deutlich hervortritt. Keine Krankheitseinsicht. Arbeitsfähig.

Der Fall bedarf keines besonderen Commentars. Es handelt sich um einen kurzen hebephrenischen Anfall, der durch das Auftreten choreatischer Bewegungen, einer schlaffen rechtsseitigen Hemiplegie und centraler Facialisparese ausgezeichnet ist.



Eine Erschwerung des Schreibvermögens, eine Facialisparese rechts, manirirtes Benehmen und ungenügende Krankheitseinsicht bestanden auch bei der Entlassung.

Solche centralen Störungen im Facialisgebiet, die später als eine ungleichmässige Innervation imponiren, kann man auch unmittelbar nach einem apoplectiformen, katatonischen Anfall im Wochenbett beobachten.

Es handelte sich hier um eine 27 jährige Frau (Fall 8), bei welcher die katatonische Erkrankung durch einen schweren plötzlich einsetzenden Collaps begann. Schon am 3. Tage der Erkrankung liess sich eine Facialisstörung rechts constatiren, die von vasomosorischen Störungen in der rechten Gesichtshälfte begleitet war. Die Erkrankung verlief zunächst unter dem Bilde der akinetischen Motilitätspsychose von 2 wöchentlicher Dauer und ging in ein paranoides Stadium über. Die Heilung der psychischen Störung erfolgte in 6 Wochen. Die Facialisschwäche blieb bestehen.

Fall 9. Daniel H., 31 Jahre alt, Lehrer.

Vorgeschichte: Keine Heredität. Pat. wird von seinen Angehörigen als eigenthümlicher Mensch bezeichnet, der leicht Collisionen bekommt und einen misstrauischen Charakter hat.

Seit 3 Jahren soll er sehr erregbar sein, so dass ihn die Frau schon bei der Verheirathung für krank hielt.

Seit September 1902 Verfolgungsideen, Wuthanfälle und Grimassiren.

16. Mai 1903. Grosse Blässe, grosse Pupillen, welche reagiren. Starrer leerer Gesichtsausrduck, Augen bald weit geöffnet, bald geschlossen. Schnauzkrampf, Katalepsie, keine Spannungen in den Extremitäten. Haltungsstereotypien, Mutacismus, Ansatz zum Sprechen. Beim Gehen führt Pat. mit den Armen eigenthümliche Bewegungen aus und schiebt die Beine vor, ohne sich vom Boden zu bewegen. Man kann seinen Gang und die Bewegungen der Arme am besten vergleichen mit den Bewegungen eines Schlittschuh laufenden lernenden Jungen.

20. Mai. Pat. giebt heute Auskunft. Orientirung, Gedächtniss, Rechenvermögen und Intelligenz intact. Keine Sinnestäuschung. Nicht präcisirte Verfolgungsideen. Zahlreiche katatonische Bewegungen.

4. Juni. Zahlreiche Sinnestäuschungen (Schimpfworte). Heftige Wuthanfälle, motorisches Verhalten wie oben.

5. Juni. Sinnestäuschungen heute fort.

21. October. Wortneubildung. Pat. nennt die Sensationen im Halse „Dambokschlick". Zahlreiche Sinnestäuschungen. Intestinale Sensationen mit wechselnder Localisation, die mit der Aussenwelt durch Eigenbeziehung in Verbindung gebracht werden. Durch Gehen und Laufen behauptet Pat. die Sensation unterdrücken zu können.

23. October. Sinnestäuschungen auf allen Sinnesgebieten.

28. November. Pat. verliert während der Unterhaltung mit dem Arzt plötzlich die Sprache. Er macht vergebliche Sprachbewegungen mit den Lippen und producirt während dieses Zustandes mit der r. oberen Extremität zahlreiche Bewegungen, die man als athetoide bezeichnen kann.

Rhythmisches Stöhnen. Pat. geräth über seine vergeblichen Bemühungen in lebhaften Affect. Er fängt an zu weinen und giebt durch Arm- und Handbewegungen zu verstehen, dass er mit Krankheitseinsicht der Störung gegenüber steht, und alle



Fragen versteht. Das Bewusstsein ist ungetrübt. Nach einigen Minuten ist das Sprachvermögen wieder zurückgekehrt. Pat. producirt protrahirte Silben und Verharren auf Consonanten. Pat. berichtet, er habe selbst das Unvermögen sprechen zu können empfunden und sei verzweifelt darüber gewesen.

5. November. Sprache heute ganz zusammenhängend ohne Störung. Tonlage etwas hoch. Schrift ungestört.

Solche Anfälle von Sprachverlust treten seither öfter auf. Während eines solchen Anfalls ist Pat. nicht zum Schreiben zu bewegen und er giebt durch Gebärden zu verstehen, dass er es nicht könne. Ist der Anfall vorüber, so zeigt sich die Schrift, inhaltlich und formal, vollständig intact, ohne orthographische Fehler, die Handschrift ist gleichmässig. Die Dauer der Erkrankung beträgt gegenwärtig $1^1/_2$ Jahre, ohne dass eine Aenderung eingetreten ist.

Die Intelligenz des Kranken ist bis jetzt ungestört.

Aus dem Krankheitsbilde, welches wegen seiner Schwere und Vielgestaltigkeit besondere Beachtung verdient, interessiren uns an dieser Stelle nur die motorischen Ausfallssymptome, insbesondere die hochgradige Störung des Ganges und die Bewegung der Arme, die wohl dem entsprechen, was Kraepelin als athetoide Ataxie bezeichnet hat und die ich schon oben mit den Bewegungen eines Menschen verglichen habe, der Schlittschuh laufen lernt, mit dem Unterschiede, dass die Bewegungen bei dem Kranken langsamer verliefen. Der Vergleich mit der Athetose liegt nahe.

Solche Bewegungsstörungen bei Katatonie sind nichts besonderes und ich erwähne dieselben nur wegen der Intensität, mit der dieselben auftraten. Dasselbe gilt auch von der Sprachstörung, die der Kranke bot. Sprachstörungen im Sinne einer Spracherschwerung, Fälle mit besonderer Betheiligung des Sprachvermögens sind von Wernicke und Andern mitgetheilt worden. Dass solche Kranke diesen motorischen Ausfallssymptomen mit Krankheitseinsicht „als Beobachter gewissermaassen“ gegenüber stehen, dass es oftmals bei solchen Kranken durch die Krankheitseinsicht zu Affectsausbrüchen kommt, ist ebenfalls bekannt, und der beschriebene Fall giebt einen weiteren Beitrag dazu.

Das Besondere des Falles ist nur das, dass im Verlaufe der Erkrankung anfallsweise und isolirt bestimmte Gruppen von Ausfalls- und Reizsymptomen auftreten und abwechselnd im Krankheitsbilde dominiren. Im Anfang waren es athetoide Bewegungen neben anderen katatonischen motorischen Bewegungen ohne Sinnestäuschungen und Wahnideen, dann die plötzlich einsetzenden lebhaften akustischen Phoneme, die nach einem Tage wieder schwinden, um später wieder anfallsweise aufzutreten und schliesslich der anfallsweise auftretende Sprachverlust mit athetoiden Bewegungen, für welchen Zustand der Kranke volle Krankheitseinsicht hat. Man kann in dem Fall wohl die Sprachstörung mit der subcorticalen motorischen Aphasie in Vergleich setzen, ohne dass damit gesagt sein soll, dass beide Störungen zu identificiren sind. Das Sprachverständniss war im Anfall durchaus erhalten. Die innere Sprachbildung war offenbar intact. Ausserhalb des Anfalls erwies sich die Schrift in

Form und Inhalt correct, die Sprache zeigte ausser katatonischen Behinderungen keine aphasischen Störungen, keine Paraphasie, keine Minderung des Wortschatzes. Es bestand keine Tastlähmung, gelegentlich producirte Patient Wortneubildungen, welche ohne Mitwirkungen von akustischen Sinnestäuschungen zu Stande kamen.

Der Verlauf der Erkrankung ist ein ganz chronischer, die beschriebenen Störungen bestehen auch jetzt noch fort, ohne dass die Intelligenz bis jetzt gelitten hat.

Damit habe ich das Wichtigste von dem, was die Fälle in klinischer Beziehung bieten, mitgetheilt. Da keiner der Fälle bis jetzt zur Section gekommen ist, so muss ich es unterlassen, auf die Frage einzugehen, inwiefern den constatirten Ausfallserscheinungen circumscripte oder ganz diffuse anatomische Veränderungen zu Grunde liegen.

Ein Ausfall compacter Gehirnsubstanz in meinen Fällen anzunehmen liegt wohl keine Veranlassung vor. Jedoch sind herdförmige Veränderungen im Sinne der perivasculären Gliose in den Fällen 1, 2 und 3 durchaus möglich. Inwieweit die oben mitgetheilten motorischen und sensorischen Ausfallserscheinungen den Namen Herdsymptome verdienen, habe ich in der Einleitung ausgeführt.

Der Werth derartiger Fälle, wie ich sie oben mitgetheilt habe, besteht nicht nur darin, dass die Symptomatologie der verschiedenen Formen von Demenz bereichert wird und eventuell bestimmte charakteristische Symptome für die einzelnen Formen von Demenz aufgestellt werden, sondern auch namentlich darin, dass solche Fälle geeignet sind, die Beziehungen, welche zwischen Demenz und Aphasie bestehen, zu klären.

Der Fall 1 zeigt als erstes Symptom einer beginnenden Demenz eine hochgradige Störung des Benennungsvermögens. Dieselbe wird durch Zuhülfenahme des Tastsinnes nicht ausgeglichen.

Daneben finden sich asymbolieartige Symptome, Umschreibungen von Begriffen und ganz vereinzelte paraphasische Störungen, erhaltene Aufmerksamkeit und Merkfähigkeit, ungestörte Schrift und Sprachverständniss.

Der Fall 2 bietet als erstes Symptom einer beginnenden senilen Demenz eine Störung des Sehvermögens, die als apperceptive Blindheit resp. Seelenblindheit zu bezeichnen war. Es bestand ferner eine hochgradige Störung der optischen Aufmerksamkeit und der optischen Merkfähigkeit. Umschreibungen von Begriffen, keine Paraphasie, erhaltenes Sprachverständniss und das Symptom der Confabulation. Dieser Fall zeigt, wie allgemeine functionelle Störungen, wie Störungen der Aufmerksamkeit, der Merkfähigkeit und das Confabuliren bei dem Zustandekommen von aphasischen und asymbolischen Symptomen mitwirken können. In dem Falle 3 von Demenz bei Epilepsie fanden sich Asymbolie für zahlreiche Gegenstände, hochgradige Störungen des Benennungsvermögens, paraphasische Symptome, Umschreibungen von Begriffen, Erschwerung der Aufmerksamkeit und der Merkfähigkeit, Störung des Nachsprechens



und Nachschreibens, bei erhaltenem spontanen Sprechen, Echolalie. Die Fälle 4, 5 und 6 zeigten Störungen, die theils als tactile Asymbolie, theils als Stereoagnosie zu deuten waren; sie zeigten keine Umschreibungen von Begriffen, keine Paraphasie, keine Seelenblindheit; nur im Falle 5 wurde eine Lesestörung ähnlich der im Falle 3 constatirt und im Falle 5 und 6 ein Verlust von Erinnerungsbildern für einzelne Buchstaben. In den Fällen 7, 8 und 9, die zum Krankheitsbilde der Katatonie zu rechnen waren, kam es zu schlaffer und spastischer Hemiplegie mit einzelnen Symptomen von Seiten der Reflexe, wie sie für gewöhnlich bei organischen Gehirnerkrankungen zu finden sind, anfallsweise auftretendem Sprachverlust mit rechtsseitigen starken athetoiden Bewegungen, centraler Facialislähmung und Schrifterschwerung bei rechtsseitiger Hemiparese.

IX.

Ueber unsere Kenntniss der mit dem Carcinom in ursächliche Verbindung gebrachten thierischen und pflanzlichen Mikroorganismen.

Von

Dr. **Erich Cohn.**

(Früherem Volontärarzt der Strassburger medicinischen Klinik.)

Die vielfachen Bestrebungen, die Entstehung der bösartigen Geschwülste, insbesondere des Carcinoms, auf den Einfluss von Gewebsparasiten zurückzuführen, haben zur Folge gehabt, dass alle möglichen thierischen und pflanzlichen Organismen als vermeintliche Krebserreger im kaleidoskopischem Wechsel dem Auge der Wissenschaft vorgeführt wurden, ohne dass bei näherer Betrachtung einem derselben diese ätiologische Rolle hätte zuerkannt werden können. Im Gegentheil ist durch die umfangreiche Literatur über Krebsparasiten noch nicht einmal die Cardinalfrage, ob der Krebs überhaupt zu den parasitären Erkrankungen gehört, ihrer Lösung näher gekommen. Trotz dieser bisherigen Unfruchtbarkeit des vorliegenden Gebietes dürfte es immerhin auch für einen weiteren Leserkreis von Interesse sein, von einer kurzen Zusammenstellung derjenigen Thatsachen Kenntniss zu nehmen, die uns über die mit dem Carcinom in Verbindung gebrachten Mikroorganimen bisher bekannt sind und auch aus ihnen zu ersehen, wie der Gedanke an eine derartige ätiologische Beziehung aufkommen konnte. Sehen wir von den mehrfach in der Literatur aufgetauchten mysteriösen Gebilden ab, welche sich in keine der uns bekannten Klassen des Thier- und Pflanzenreiches einreihen lassen, so ergiebt sich für die beabsichtigte Zusammenstellung, die nur im Auge hat, den wissenschaftlich ferner Stehenden über den Stand dieser Frage zu unterrichten und auf Vollständigkeit keinerlei Anspruch erhebt, die Eintheilung in thierische und pflanzliche Mikroorganimen von selbst.

Die Geschichte der Forschung nach einer parasitären Ursache des Carcinoms haben zwar die pflanzlichen Mikroorganismen mit der vermeintlichen Entdeckung des „Krebsbacillus" durch Scheurlen eingeleitet, die in der damaligen Zeit des Aufkommens der Bakteriologie wohl ver-



ständlich, uns heute, obwohl seitdem kaum zwei Jahrzehnte verflossen sind, bereits wie ein Märchen aus uralten Zeiten anmuthet[1]), eine grössere und länger dauernde Rolle war aber zunächst den thierischen Parasiten in der Geschichte dieses Theiles der medicinischen Forschung vorbehalten. Und es war auch kein Wunder, dass die Wissenschaft sich eine Zeitlang der Hoffnung hingab, den Erregern der malignen Tumoren auf der Spur zu sein, als man in den Protozoen — namentlich durch die Forschungen L. Pfeiffers — niederste Lebewesen kennen lernte, die darauf angewiesen sind, einen Theil ihres Lebenslaufes als Schmarotzer in bestimmten thierischen Epithelien zuzubringen, und man andererseits in Krebszellen Einschlüsse beobachtet hatte, welche auf den äusseren Anblick bedeutende Aehnlichkeit mit solchen parasitirenden Mikroorganismen aufwiesen.

Ohne indessen die historische Entwicklung dieser Frage hier zu verfolgen, will ich zunächst eine übersichtliche Eintheilung des gesammten Gebietes der Protozoën geben, wobei ich dem bekannten Buche von Doflein[2]) folge, und dann die einzelnen Gruppen herausgreife, die für das zu behandelnde Thema von Bedeutung sind.

In dem folgenden Schema sind die Namen dieser zu besprechenden Gruppen durch stärkeren Druck gekennzeichnet.

Uebersicht über das Gebiet der Protozöen.

Plasmodromen (Bewegung durch Pseudopodien oder Geisseln).	**Ciliophoren** (Bewegung durch Cilien).
Bewegung durch Pseudopodien: I. Klasse: **Rhizopoden.** Ordnungen: **Amöbina** Heliozoa Radiolaria Foraminifra Heliozoa **Mycetozoa**	Während des ganzen Lebens: IV. Klasse: Ciliaten (früher als Infuso rien bezeichnet)
Bewegung durch Geisseln: II. Klasse: Mastigophoren.	Während des Jugendstadiums: V. Suctorien.
Bewegung verschiedenartig, meist durch Parasitismus reducirt; Vermehrung durch zahlreiche beschalte Fortpflanzungskörper (Sporen): III. Klasse: **Sporozöen.**	

1) Dem widerspricht nicht, dass die Proclamation eines Krebserregers aus dem Reiche der Bacterien — des sog. Micrococcus neoformans — durch den französischen Chirurgen Doyen zu den jüngsten Ereignissen auf dem Gebiete der Krebsforschung gehört.

2) Gustav Fischer. 1901.



1. Unterklasse: **Telosporidien** (zerfallen nur am Ende einer vegetativen Lebensperiode in Sporen).		2. Unterklasse: **Neosporiden** (können während des ganzen Lebens Sporen bilden).
1. Ordnung: (Vegetatives Stadium dauernd intracellulär; Befruchtung durch anisogame d. h. durch geschlechtlich differenzirte Individuen.):	2. Ordnung: (Vegetatives Stadium nur anfangs intracellulär; Befruchtung isogame d. h. durch Individuen ohne geschlechtliche Differenzirung.):	Ordnungen: (Hauptsächlich durch die Beschaffenheit der Sporen unterschieden.):
		1. **Myxosporidien** (vorwiegend Parasiten von Fischen). 2. **Microsporidien** (vorwiegend Parasiten von Insecten).
Coccidiomorpha. 1. Unterordnung: Die eigentlichen **Coccidien** (Uebertragung erfolgt durch die Aussenwelt in besonders geschützten Dauerformen.) 2. Unterordnung: Die Haemosporidien (an den Blutparasitismus angepasste Coccidien, deren Uebertragung, soweit sie bekannt ist, durch ein Insect als Zwischenwirth erfolgt: Malariaerkrankung des Menschen und der Vögel etc.)	**Gregarinae.**	3. **Sarcosporidien** (vorwiegend Parasiten von Säugethieren).

Betrachten wir jetzt die einzelnen Gruppen und ihre Beziehungen zum Carcinom, so müssen wir bereits bei der ersten Ordnung der Rhizopoden, den Amöben, uns aufhalten. Unter Rhizopoden versteht man einzellige Wesen, deren Bewegung und Nahrungsaufnahme durch eine Verschiebung des Protoplasmas in Form von ständig neu gebildeten und wieder eingezogenen Fortsätzen — den sogenannten Pseudopodien — vermittelt wird. Diejenigen Organismen, deren Plasmasubstanz durch Skelettbildungen gestützt ist, trennte man früher als besondere Klasse, unter demselben Namen Rhizopoda von den skelettlosen Amöben ab, die vordem ebenfalls eine Klasse für sich bildeten, während man sie jetzt als erste Ordnung unter die Rhizopoden eingereiht hat. Sie bestehen aus einem granulirten Entoplasma, einem klaren Ectoplasma, welches sich hauptsächlich an der Bildung der Pseudopodien betheiligt, einem Kern, verschiedenartigen Einschlüssen von aufgenommener und verdauter Nahrung und einer contractilen Vacuole, einem Excretionsorgan, welches sich in regelmässigen Zwischenräumen an die Oberfläche entleert. Dass solche Gebilde, wenn sie einmal im thierischen Körper gefunden werden, sich nicht ohne Weiteres von gewissen Zellen desselben, die auch mit „amöboider" Bewegung begabt sind, unterscheiden lassen, liegt auf der Hand. Als Hauptunterscheidungsmerkmale der Amöben galten früher ihre regelmässige, amitotische Fortpflanzungsweise, und die contractile Vacuole, sodass, als v. Leyden im Jahre 1896 in der Ascitesflüssigkeit von Carcinomkranken amöbenähnliche Gebilde fand,

diese von autoritativer Seite, nämlich von dem bekannten Protozoënforscher Schaudinn, hauptsächlich auf Grund der obigen Kriterien, als echte Amöben angesprochen wurden, die er ihrem Entdecker zu Ehren Leydenia, und weil ihre Fortpflanzung in Form sich abschnürender Knospen stattfand, L. gemmipara nannte. Seither hat sich diese Frage indessen dadurch complicirt, dass die oben genannten Vorgänge — amitotische Theilung und Bildung contractiler Vakuolen — auch an Wanderzellen, wenngleich nur beim Kaltblüter beobachtet worden sind. Zwischen diesen Zellen, denen übrigens auch ein hoher Grad physiologischer Selbstständigkeit zukommt,[1]) und frei lebenden Protozoën existirt also ein principieller Unterschied nur noch insofern, als die Amöben cystische Dauerformen bilden und innerhalb derselben in eine grosse Zahl von Theilproducten zerfallen können. Diesen Kreislauf festzustellen, ist daher bei allen Befunden, welche als Amöben gedeutet werden sollen, von grösster Wichtigkeit. Dabei ist aber noch zu bedenken, dass wir in der Gestalt einer Amöbe durchaus nicht nothwendiger Weise den Repräsentanten einer bestimmten Thiergattung vor uns haben, sondern dass vielmehr die verschiedensten Protozoën uns in irgend einem Stadium ihrer Entwicklung unter der Form einer Amöbe entgegentreten können. Ein solches „amöboides Stadium" treffen wir bereits bei der nächsten zu besprechenden Gruppe, ebenfalls einer Unterabtheilung der Rhizopoden, der Ordnung der Mycetozoën. Zwar hat man bisher nur Pflanzenparasiten unter diesen, selbst an der Grenze des Pflanzenreiches und von manchen Forschern diesen zugerechneten Lebewesen, die auch den Namen Myxomyceten führen, gefunden; allein gerade diese Pflanzenparasiten sind es gewesen, welche vielfach zu der Annahme eines ähnlichen Erregers der menschlichen Krebskrankheiten Veranlassung gegeben haben. Insbesondere hat ein Organismus aus dieser Gruppe, die sogenannte Plasmodiophora brassicae eine Zeitlang eine grosse Rolle in der Krebsliteratur gespielt. Aus dem eben genannten Namen soll hervorgehen, erstens dass der Parasit die Kohlpflanzen aufsucht, an deren Wurzeln er Geschwülste, den sogenannten „Kohlkropf" hervorruft, und ferner, dass der Mikroorganismus Plasmodien bildet. Unter diesem Begriff versteht man eine Zusammenlagerung vieler einkerniger Protozoën-Individuen unter Verschmelzung ihrer Protoplasmaleiber. Macht man nämlich durch die befallene Kohlwurzel Schnitte, so findet man die Zellen des Rindenparenchyms vermehrt, vergrössert und mit solchen Plasmodien ausgefüllt. Das Schicksal dieser Plasmodien ist dann, das um jeden der Kerne sich ein Theil des Protoplasmas abschnürt und sich mit einer Schale umgiebt, wodurch das Ganze in eine Menge kleiner Cysten zerfällt. Diese Cysten sind dann befähigt das Verfaulen der durch den Parasiten in ihrer Wurzel schwer geschädigten Kohl-

1) Siehe Klemensiewicz, Ziegler's Beiträge 32. S. 351. S. 376 377. S. 427.



pflanzen zu überdauern und — eventuell erst im nächsten Frühjahr — die Infection neuer Pflanzen zu übermitteln. Aus jeder der Cysten schlüpft nämlich, wenn sie sich unter dem Einfluss der Feuchtigkeit der Erde öffnet, ein mit einer Geissel bewaffneter Keim, ein sogenannter Myxoflagellat, welcher — wahrscheinlich durch die Wurzelhaare — in neue Kohlwurzeln eindringt, und die Zellen des Rindenparenchyms aufsucht. Dort verliert er die Geissel und wird zur Myxamöbe, die sich wieder durch Theilung vermehrt, bis die Theilproducte zu einem neuen Plasmodium verschmelzen. Dabei bleibt der Sitz der Affection immer auf die Wurzel der Kohlpflanze beschränkt; und weder inficirt der Parasit andere Theile der Pflanze, noch wuchern etwa die vom Parasiten befallenen Parenchymzellen der Wurzel in andere Gewebe hinein; eine Analogie dieser Pflanzenkrankheit mit den bösartigen Geschwülsten der höheren Thiere liegt also nicht vor.

In der nächsten Klasse der Protozoën, den Mastigophoren, finden sich keine Parasiten, die man mit dem Krebs in Verbindung gebracht hat. Ihre den Thierkörper bewohnenden Mitglieder sind — neben harmlosen Commensalen — Parasiten in der Blutflüssigkeit, die als Erreger verheerender Viehseuchen, wahrscheinlich auch als Erzeuger von Krankheiten beim Menschen (Schlafkrankheit) Beachtung verdienen, für unseren Gegenstand indessen keine Bedeutung beanspruchen dürfen. Erwähnt sei noch nebenbei, dass manche von ihnen nach den neuesten Forschungen Schaudinns Zwischenglieder im Entwicklungsgang von Sporozoën, der demnächst zu besprechenden Klasse der Protozoën darstellen.[1])

Diese Klasse der Sporozoën verdient in um so höherem Masse unser Interesse, da sich in ihr die ausgesprochensten Gewebs- und insbesondere Epithelschmarotzer befinden. Wir stossen hierbei wieder auf den Begriff „Spore“, der uns in proteusartiger Gestalt fortwährend in der Botanik und Zoologie entgegentritt. In unserem Falle sind darunter Dauerformen zu verstehen, die — stets in einer Vielheit vorhanden — zur Uebertragung der Parasiten auf andere Wirthsthiere dienen und die in eine feste Hülle eingeschlossen, an sich schutzlose Keime darstellen. Findet bei der Uebertragung ein Transport der Sporen durch die Aussenwelt statt, so können zur Erhöhung des Schutzes eine mehr oder minder grosse Anzahl derselben wiederum in einer noch festeren Hülle, der sogenannten Oocyste, vereinigt sein (bei den echten Coccidien und Gregarinen); übernimmt dagegen ein Insect die Verbreitung der Art (bei den Hämosporidien), so kann — und dies complicirt die Sache wieder etwas — die völlige Ausbildung der Spore unterbleiben, und in der eben beschriebenen Oocyste direkt eine Mehrzahl von Keimen eingeschlossen sein, welche auf diese Weise leichter, d. h. unmittelbar nach Zerplatzen der Cysten-

1) Siehe Schandinn, Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt. Bd. 20. Heft III.



hülle ihren Weg durch den Körper des beherbergenden Insektes in die mit dem Stichapparat verbundenen Speicheldrüsen nehmen können.

Nach dieser allgemeinen Erläuterung des Begriffs der Spore gehen wir zur Betrachtung der einzelnen Gruppen der Sporozoen über, welche in der Eingangs gegebenen Uebersicht bereits angeführt und kurz charakterisirt sind. Wir unterscheiden zunächst, je nachdem die Sporulation erst am Ende eines vegetativen Lebensabschnittes einsetzt oder während der ganzen Zeit stattfindet, zwei Hauptgruppen, die Unterklassen der Telo- und der Neosporidien. Die erstere zerfällt wieder in zwei Ordnungen, die Coccidiomorpha, deren vegetatives Stadium dauernd intracellulär ist und bei deren Befruchtung zwei geschlechtlich differenzirte Individuen in Wirksamkeit treten, und die Gregarinen, bei denen das erwachsene ungeschlechtliche Thier frei lebend vorkommt und deren Fortpflanzung sich durch den Zusammentritt zweier gleichartiger Individuen (isogam) vollzieht. Die erst genannte Ordnung der Coccidiomorpha setzt sich aus zwei Unterordnungen zusammen, den eigentlichen Coccidien und den Hämosporidien. Letztere Gruppe, welche, wie der Name sagt, die Blutparasiten, vor allem die Erreger der menschlichen und der Vogelmalaria umfasst, interessirt uns hier nicht; doch sei darauf hingewiesen, wie nahe diese Parasiten den Coccidien stehen; man kann sie, da alle Coccidien Zellparasiten sind, als solche Coccidien auffassen, die sich an den Parasitismus in einer bestimmten und ganz besonderen Zellart, nämlich den rothen Blutkörperchen, angepasst haben. Der Sitz der eigentlichen Coccidien ist dagegen das Epithel, und zwar bei den in Säugethieren schmarotzenden, fast ausschliesslich das Epithel des Darms und der Gallenwege. Wir wollen darauf verzichten, auf die weitere Eintheilung der Coccidien einzugehen und lieber den Entwicklungsgang der bekanntesten Coccidienart, des Kaninchencoccidiums, als Beispiel angeben. Dieser Parasit, der unter unsern Kaninchenbeständen oft grosse Verheerungen anrichtet, entwickelt sich im Darmepithel, in das er als wurmförmiger Keim (sogenannter Sporozoit) eindringt und bringt durch sein Wachsthum die Anfangs hypertrophirten Zellen zum Absterben, so dass oft grosse Strecken des Darms ihres Epithels beraubt werden. Die Verbreitung der Parasiten innerhalb des Thierkörpers erfolgt nämlich äusserst rasch dadurch, dass die ausgewachsenen ungeschlechtlichen — als Schizonten bezeichneten — Formen eine von Doflein so genannte multiplicative Fortpflanzung eingehen, d. h. in eine grössere Anzahl von Theilproducten, Merozoiten genannt, zerfallen. Die Form, in welcher dies geschieht, erinnert an eine durch Schnitte von Pol zu Pol kunstgerecht zerlegte Orange. Die so entstandene Merozoiten sind vermöge ihrer wurmförmigen Gestalt, ebenso wie die ersterwähnten Sporozoiten befähigt, in eine Darmzelle einzudringen und so den Kreislauf unmittelbar fortzusetzen. Neben dieser Fortpflanzungsart giebt es noch eine von Doflein als propagative bezeichnete, welche für die Uebertragung des Parasiten auf neue Wirthsthiere Sorge trägt.



Ehe diese Art der Fortpflanzung jedoch einsetzt, muss eine Copulation männlicher und weiblicher Individuen stattgefunden haben. Solche geschlechtlich differenzirte Formen sehen wir denn auch, nachdem die ungeschlechtliche Vermehrung eine Reihe von Malen vor sich gegangen ist, sich aus den Theilproducten der letzteren innerhalb der Darmzellen entwickeln, nach deren Zerfall die Befruchtung im Darmlumen vor sich geht. Die weiblichen Zellen, welche durch die Aufspeicherung dotterähnlicher Reservestoffe gekennzeichnet sind, heissen Makrogameten, die männlichen Mikrogametocyten. Von der Oberfläche der letzteren lösen sich eine grosse Anzahl spermatozoenähnlicher, durch multiple Kerntheilung entstandener Gebilde — die Mikrogameten — ab, von denen je eines in einen Makrogameten eindringt und ihn befruchtet. Der befruchtete Makrogamet scheidet nun eine feste Hülle ab, die ihn befähigt, den Aufenthalt in der Aussenwelt zu überdauern. Die weitere Entwicklung im Innern dieser sogenannten Oocysten erfolgt nämlich nicht mehr im Körper des Wirbelthieres, sondern nur in der Aussenwelt, in welche die Cysten mit den Excrementen des Thieres gelangen. Diese Entwicklung besteht dann in einer Theilung des Cysteninhaltes in mehrere — beim Kaninchencoccidium vier — Theile, die ihrerseits wieder Hüllen abscheiden und dem im Vorhergehenden erläuterten Begriff der Spore entsprechen. In ihnen liegen nämlich je zwei (bei anderen Coccidienarten 1—4) wurmförmige Körper, die Sporozoiten, die bei der Auflösung der Cystenhülle im Darm eines neuen Wirthsthieres, wohin die Cysten mit beschmutztem Futter gelangen, frei werden und zu einer neuen Infection führen. Bei den Kaninchen findet man nun nicht immer den Darm, sondern sehr oft die Leber befallen, wobei es vorläufig noch dahingestellt bleiben muss, welche Verhältnisse (ob Verschiedenheit des Infectionserregers) diesen wechselnden Sitz der Krankheit bedingen. Es kommt dann innerhalb des Leberparenchyms zu einer entzündlichen Wucherung der Gallenwege und käsiger Einschmelzung des betheiligten Gewebes, oft in so hohem Maasse, dass die ganze Leber von einem Netzwerk communicirender Käseherde durchsetzt ist. Doch können einzelne kleinere Herde auch bindegewebig abgekapselt werden und obliteriren.

Die Coccidien, deren einzelne Familien und Gattungen sich durch die verschiedene Anordnung ihrer Fortpflanzungsformen unterscheiden, sind in allen Klassen des Thierreichs verbreitete Parasiten. Erwähnt sei hier nur noch eine Art, die im Kern der Darmzellen des Salamanders schmarotzt, deshalb, weil sie den einzigen uns bisher bekannten Kernparasiten vorstellt. Pathologische Processe besonderer Art werden durch diesen Kernparasitismus nicht ausgelöst.

Beim Menschen sind Coccidien-Infectionen bisher noch nicht mit Sicherheit beobachtet worden. Frühere Angaben in der Literatur müssen sehr skeptisch aufgenommen werden. Es sind Verwechslungen der Coccidiencysten mit Wurmeiern und — wie neuere amerika-



nische Forschungen gezeigt haben, deren Richtigkeit ich nachzuprüfen Gelegenheit hatte[1]) — mit Entwicklungsformen uns in ihrer Systematik noch unbekannter Schimmelpilze vorgekommen.

Die zweite Unterordnung der Telosporidien — die Gregarinen — sind im Gegensatz zu der Coccidiomorpha bisher noch nie bei Wirbelthieren, sondern nur in den niedern Klassen des Thierreichs, am häufigsten in Arthropoden, schmarotzend angetroffen worden und spielen als Krankheitserreger überhaupt keine Rolle. Doch müssen wir ihrer in diesem Zusammenhange Erwähnung thun, weil man früher, als unsere Kenntnisse der Sporozoen noch weniger entwickelt waren, geglaubt hatte, in den Gregarinen die Angehörigen einer grossen Klasse, auch dem Menschen gefährlicher Parasiten vor sich zu haben, und ihr Name insbesondere im Zusammenhange mit der Carcinomerkrankung genannt zu werden pflegte. Auch diese Lebewesen treten uns in ihren ersten Lebensstadien als Zelleinschlüsse — und zwar in der überwiegenden Mehrzahl ebenfalls in dem Darmorgan des Wirthsthieres — entgegen; in ihrer späteren Entwicklung aber sind sie frei lebende Thiere, die eine sehr bedeutende Grösse — bis zu 1,6 cm! — erreichen können. Der vom lateinischen grex, die Herde, abgeleitete Name deutet auf ihr gewöhnlich massenhaftes Vorkommen hin, wobei sich die Thiere kettenartig aneinander zu hängen pflegen. Eigenthümlich ist ihnen ferner eine durch die Ausscheidung von Gallertmasse bedingte Eigenbewegung und eine sogenannte isogame Befruchtung, d. h. eine Fortpflanzungsweise, bei der sich zwei geschlechtlich nicht differenzirte Individuen in einer Cystenhülle vereinigen, wonach eine Kernvermehrung und, wie bei den Coccidien, die Bildung von Sporen und wurmförmigen Sporoitkeimen stattfindet.

Haben wir in den bisher besprochenen Gruppen der Sporozoën den charakteristischen Lebenslauf der Telosporidien, d. h. den Zerfall in Sporen am Ende einer vegetativen Periode kennen gelernt, so treffen wir in den nunmehr zu schildernden Neosporidien Wesen an, die während ihres ganzen Lebens zur Fortpflanzung durch Sporen befähigt sind. Der Vorgang ist dabei der, dass sich in dem vielkernigen Leibe des Neosporids um jeden dieser Kerne herum Plasmaportionen abschnüren und in den abgeschnürten Theilen — den sogenannten Pansporoblasten — sich Sporen bilden, von denen jede immer nur einen Keim enthält. Bei den ersten beiden Gruppen der Neosporidien, den Myxo- und den Mikrosporidien, die miteinander so viel Gemeinsames haben, dass sie Doflein zu einer einzigen Ordnung zusammenfasst, sind die Sporen besonders charakteristisch beschaffen: sie werden nämlich von klappenförmigen Schalen gebildet, die in ihrem Innern einen Amöboidkeim und eigenthümliche Organe, die sogenannten Polkapseln, beherbergen. In diesen Polkapseln liegt je ein spiralig aufgerollter Faden eingeschlossen, der

1) Hyg. Rundschau. 1904. No. 2.



dazu bestimmt ist, auf den vom Darmsaft eines neuen Wirththieres ausgeübten Reiz hervorgeschnellt zu werden, um so die ganze Spore in der Darmwand zu verankern. Ist dies erfolgt, so klappen die Schalen der Sporen auseinander, der Amöboidkeim wird frei und gelangt durch die Darmwand hindurch in die inneren Organe, wo er sich seinen Lieblingssitz aussucht. Derselbe ist je nach der einzelnen Art verschieden; von den hauptsächlich in Fischen schmarotzenden Myxosporidien sitzt z. B. eine sehr bekannte Art in der Harnblase des Hechtes, andere bevorzugen die Milz, die Niere, die Schwimmblase. Besonders merkwürdig ist ein Myxosporid, welches die Musculatur der Barbe durchsetzt und darin grosse, den Fisch verunstaltende Tumoren hervorruft. Am interessantesten ist aber — namentlich im Rahmen des in diesem Aufsatze behandelten Themas — eine beim Karpfen vorkommende Erkrankung, wobei ein Myxosporid in der Niere des Fisches schmarotzt, während es gleichzeitig auf der Haut, wo die Parasiten noch nie gefunden worden sind, zu Epithelwucherung kommt, für die vielleicht, wie manche Autoren wollen, die Nichtausscheidung gewisser Stoffe durch die inficirte Niere den auslösenden Reiz abgiebt. Alle diese durch Myxosporidien hervorgerufenen Erkrankungen der Fische verbreiten sich unter diesen ungemein rasch, da die massenhaft gebildeten Sporen der Parasiten entweder mit den Excreten des Wirthstieres, oder beim Zerfall der (eventuell secundär mit Bacterien inficirten) Tumoren oder schliesslich nach dem Tode der befallenen Fische ins Wasser gelangen, von wo aus die Aufnahme in den Darmkanal neuer Thiere ja ohne Weiteres statthat.

Dieselbe Rolle, wie die Myxosporidien bei den Fischen spielen die Mikrosporidien, die, im übrigen völlig analog, sich, wie der Name sagt, durch die besondere Kleinheit ihrer Sporen auszeichnen, bei den Insecten. Die wichtigste durch sie hervorgerufene Infection ist die Pebrinekrankheit der Seidenraupe, wobei die Uebertragung durch die sporenhaltigen Excremente der erkrankten Raupen erfolgt, aus den Sporen im Darm neuer Wirthsthiere ein Amöboidkeim ausschlüpft, der dann in die inneren Organe einwandert und so eine Allgemeininfection herbeiführt. Da diese nicht immer tödtlich verläuft, die befallenen Raupen sich vielmehr zu Schmetterlingen entwickeln können, die ihrerseits wieder bereits inficirte, aber auch noch entwicklungsfähige Eier legen, so kann die Seuche rasch grosse Dimensionen annehmen und zu schweren Schädigungen der Seidenindustrie führen.

Practisch weniger wichtig ist die dritte Ordnung der Neosporidien, die Sarcosporidien, in denen wir, wie ihr Name sagt, Muskelparasiten vor uns haben. Sie treten in den quergestreiften Muskelfasern als sogenannte Miescher'sche Schläuche auf, in deren Innerem sich auf die früher beschriebene Weise Pansporoblasten und sichelförmige Sporen bilden. Die befallenen Muskelfasern hypertrophiren zunächst, gehen aber



später zu Grunde, so dass zuletzt das Sarcolemm ganz von dem Sarcosporidienschlauche ausgefüllt wird. Die rothe Musculatur sieht dann schon makroskopisch weiss gestreift aus; ja es können sogar bei hochgradiger Infection ganze Muskelparthien dadurch weiss erscheinen. Durch Zerreissen des Sarcolemms können die Parasiten schliesslich frei ins Gewebe gelangen und pflegen dann vom Organismus abgekapselt zu werden. Auf diese Weise entstandene Cysten findet man nicht selten im Oesophagus von Rindern und Schafen. Das Vorkommen von Sarcosporidien in den Muskeln ist bei den verschiedensten Säugethieren und auch beim Menschen beobachtet worden. Ueber den Infectionsmodus ist noch fast garnichts bekannt; nur soviel weiss man, dass bei den Mäusen, unter denen die Affection sehr verbreitet ist, die Gewohnheit dieser Thiere, ihre gestorbenen Genossen aufzufressen, für die Uebertragung sorgt.

Damit würde die Uebersicht über diejenigen Protozoën abschliessen, welche durch die Eigenart ihres Parasitismus den Anlass gegeben haben, unter ihnen nach den Erregern der bösartigen Geschwülste zu suchen; die letzte Klasse der Protozoën — die der Ciliophoren — hat in dieser Hinsicht keine Rolle gespielt; ihre Mitglieder sind höher differencirte, zum Gewebsparasitismus im Allgemeinen wenig geeignete Lebewesen. Verweilen wir noch einen Augenblick bei den Beziehungen, die zwischen den geschilderten Klassen der Protozoën und den bösartigen Geschwülsten bestehen, so müssen wir die grosse Aehnlichkeit mancher in Tumorzellen gefundener Einschlüsse mit intracellulären Entwicklungsstadien der besagten Parasiten anerkennen, und wir sehen uns damit vor die Frage gestellt, ob wir solchen in animalischen Geweben etwa angetroffenen Gebilden, die aus einer central gelegenen, dem Kern entsprechenden Parthie und einer umgebenden runden, den Protoplasmakörper darstellenden Zone bestehen, ohne Weiteres ihre Protozoënnatur ansehen können, oder nicht. v. Leyden und Feinberg haben diese Frage bejaht und behaupten, in der Beschaffenheit des durch besondere Färbemethoden kenntlich gemachten Kernes (des Leyden'schen „Vogelauges“) ein sicheres Kriterium für die Protozoënnatur des fraglichen Gebildes zu besitzen. Indessen ist diese Ansicht auf den allgemeinen und entschiedenen Widerspruch sowohl der Pathologen, wie der Protozoënforscher gestossen. Das Culturverfahren, dem die Bakteriologie ihre Blüthe verdankt, steht uns in der Protozoënforschung bisher nur in ganz geringem Maasse zu Gebote. Unter den in diesem Aufsatze behandelten Gruppen käme es nur für die Amöben in Betracht, während es bei dem complicirten Lebenslauf und Wirthswechsel der Sporozoën kaum irgendwelche Aussichten bietet.

Mithin bleibt uns, um die Protozoënnatur eines fraglichen Gebildes sicher zu erweisen, in der Hauptsache nur der eine Weg offen, den Kreislauf seiner Entwicklung, oder wenigstens einen Theil dieses Kreis-

laufes zu verfolgen. Dies ist aber bisher bei keinem der angenommenen Krebserreger gelungen.

In ein neues Stadium trat die Carcinomfrage, als italienische Forscher, vor allem Sanfelice, dieselben Zelleinschlüsse unter einer anderen Deutung, nämlich als Sprosspilze (Blastomyceten) von Neuem vor das Tribunal der Wissenschaften brachten. Denn von dem Augenblick an, wo wir glauben mussten, es mit pflanzlichen Organismen zu thun zu haben, lagen die Dinge wesentlich anders. Einmal bestand jetzt die Möglichkeit, die Organismen in Reincultur zu gewinnen und zweitens konnte man bei Pflanzenzellen eher darauf rechnen, sie gegenüber den animalischen Gewebszellen durch Färbungsreactionen, wie man dies von den Spaltpilzen her gewohnt war, kenntlich zu machen. In der That sind verschiedene Färbungsmethoden, namentlich von Sanfelice, angegeben worden, die für Hefepilze specifisch sein sollen, ohne dass sie indessen die altbewährte Gram'sche Methode, der die Hefen ebenfalls leicht zugänglich sind, zu verdrängen vermocht haben. Auffallend und noch nicht genügend erklärt ist der Umstand, dass die von Russell seiner Zeit angegebene Methode zur Färbung gewisser in Carcinomen vorkommender Gebilde, den sogenannten „Fuchsinkörperchen", die er für Hefen angesprochen geneigt war, thatsächlich — wie Buschke und der Referent unabhängig von einander an verschiedenen Hefearten festgestellt haben — eine sehr brauchbare Reaction auf Hefepilze, und zwar auf lebensfähige, nicht wie Sanfelice meint, degenerirte Exemplare abgiebt.

Nach welcher Methode man jedoch auch färbt, immer stellen sich die Hefen — und das giebt ihnen eben wiederum die Aehnlichkeit mit den Carcinomeinschlüssen — als ein centraler, intensiv gefärbter Körper, der aber, wie Ref. in einer früheren Arbeit ausgeführt hat, nicht dem Kern der Zelle entspricht, und ein umgebender schwer färbbarer Hof dar, welcher zum grössten Theil aus der für alle bisher bekannten pathogenen Hefen charakteristischen Gallertkapsel besteht. Die Structur der Hefezellen erkennt man auch dann sehr gut, wenn man, wie Busse empfiehlt, die Präparate in Natronlauge aufhellt und ungefärbt durchmustert. Bemerkt sei noch, dass, wenn es sich in einem bestimmten Falle um Hefe handelt, man die Stadien der Sprossung, die man wohl selten selten vermissen wird, zur Feststellung der Diagnose verwenden kann.

Sollte nun in irgend einem Tumor mittelst der oben angedeutete Methoden Hefe gefunden werden, und sollte die Cultur den Befund bestätigen, so ist natürlich bei der Leichtigkeit, mit der bekanntlich maligne Tumoren einer Secundärinfection ausgesetzt sind, der ätiologische Zusammenhang zwischen Geschwulst und Hefe immer noch nicht bewiesen, obwohl es schon auffallend wäre, wenn sich Hefepilze in grösserer Zahl intracellulär gelagert vorfänden, was — um dies vorweg zu nehmen — bei der künstlichen Infection von Thieren mit Hefe nur äusserst selten



der Fall ist. Solche Thierexperimente, in denen das Auftreten maligner Geschwülste nach Impfung mit Hefe ein ausschlaggebender Beweis für deren ätiologische Rolle sein würde, sind natürlich in grosser Zahl angestellt worden — aber bisher immer mit negativem Erfolge. Nur Sanfelice hat unter einer Zahl von 30 Hunden in 2 Fällen nach Verimpfung von Hefe in die Brustdrüse weiblicher Thiere Carcinom auftreten sehen; wir müssen aber bei dem völligen Mangel analoger Befunde und der statistischen Häufigkeit des Carcinoms bei Hunden diese Beobachtung als ein zufälliges Zusammentreffen ansehen, bei dem vielleicht der Akt der Impfung selbst als Reiz mitgewirkt hat. Sonst hat man, wenn bei Thieren im Verfolg von Hefeninfection dem Anscheine nach Geschwulstbildung eintrat, immer nur das Vorhandensein von Granulationsgewebe, meistens in einer an Tuberkel erinnernden Anordnung, oder aber das Auswachsen der Hefe selber zu grossen Pseudo-Tumoren ohne jede Reaction des umgebenden Gewebes feststellen können.

Wenn mithin auch alle Versuche, die Entstehung der malignen Tumoren auf den Einfluss pathogener Blastomyceten zurückzuführen, bisher ohne Erfolg geblieben sind, so haben sie doch dazu geführt, dass man den Hefen als Krankheitserreger in höherem Masse Aufmerksamkeit schenkte. Der erste pathogene Sprosspilz, dessen Entdeckung wir Busse (damals in Greifswald) verdanken, ist allerdings ausser Zusammenhang mit diesen Bestrebungen gefunden worden. Der berühmt gewordene Fall, welchem besagter Pilz entstammte, betraf eine noch in jüngeren Jahren stehende Frau, die an einer Geschwulst der Tibia vom äusseren Ansehen eines Sarkoms erkrankt war, und trotz frühzeitiger Operation an einer Durchsetzung des ganzen Körpers mit käsig erweichten Herden zu Grunde ging. Die weitere Untersuchung des Falles stellte fest, dass es sich um eine Granulationsgeschwulst, und als deren Erreger eine pathogene Hefe gehandelt hatte. Ein ganz ähnlicher Fall von tödtlich verlaufender Hefe-Infection beim Menschen ist später von Curtis in Lille beschrieben worden. Abgesehen von diesen beiden vereinzelten Fällen ist in der menschlichen Pathologie bis jetzt nur die Dermatologie die Stätte, auf welcher die pathogenen Hefen eine Rolle zu spielen beginnen, seitdem das von amerikanischen Forschern aufgestellte Krankheitsbild der Blastomycosis cutis[1]) — einer mit Hypertrophie der Epidermis und multiplen Abscessen im Corium einhergehenden Erkrankung — sich allgemeine Anerkennung verschafft hat. Aus dem Gebiete der Thierpathologie ist in erster Linie eine — auch praktisch — nicht unwichtige, als Lymphangitis epizootica bezeichnete, Erkrankung der Pferde zu nennen, bei der ein Blastomycet als Erreger sicher erwiesen ist. Interessant ist noch, wiewohl nicht von einer Spontaninfection

1) Siehe Ricketts, Oidiomycosis (Blastomycosis) of the skin and its Fungi. (Journal of med. Research 1901. pg. 377).



gewonnen, eine von Klein[1]) in London gelegentlich anderer Untersuchungen aus Milch isolirte Hefeart durch den hohen Grad ihrer Pathogenität im Thierexperiment und die Eigenthümlichkeit der durch sie bewirkten Krankheitserscheinungen. Sie ist nämlich im Stande, bei geeigneten Versuchsthieren vom Blutkreislauf aus Entzündungen der Schleimhäute, vor allem der Conjunctiva zu erzeugen, und hat ausserdem eine ausgesprochene Neigung sich in späteren Stadien der Erkrankung im Gehirn und Rückenmark anzusiedeln, wodurch sie charakteristische Erscheinungen — in erster Linie Paraplegien der Hinterbeine — auslöst.

Sind auch derartige merkwürdige pathologische Veränderungen durch pathogene Hefe bisher nur auf dem Wege des Experiments gefunden worden, so geben doch solche Beobachtungen, wie ich bereits einmal am Schluss einer früheren Arbeit ausgeführt habe, Veranlassung daran zu denken, dass vielleicht Mikrobien aus der Gruppe der Sprosspilze noch für manche uns in ihrer Aetiologie bis jetzt unbekannten Krankheitsprocesse im Körper höherer Geschöpfe eine Bedeutung zukommt, wenn sich auch diese Beziehungen nicht auf dem Gebiete bewegen, auf welche man anfangs gerade den Blastomyceten mit besonderen Hoffnungen begegnete, dem der Aetiologie der bösartigen Geschwülste.

Ich kann diese Betrachtungen nicht abschliessen, ohne noch kurz die Frage zu berühren, welche andere Erklärung man denn für die in Carcinomen vorhandenen Zelleinschlüsse, für welche den obigen Ausführungen gemäss der Beweis der Identität mit einer uns bekannten thierischen und pflanzlichen Parasitenart[2]) bisher nicht erbracht ist, zu geben vermag. Man hat diese Zelleinschlüsse nach dem Londoner Forscher Plimmer, der sie in einer sehr grossen Zahl von Carcinomen nachgewiesen und ihre Hefennatur vertreten hat, auch als „Plimmersche Körperchen" bezeichnet (die übrigens nicht mit den bereits erwähnten, ebenfalls in Carcinomen sich findenden und noch weniger erklärten Russell'schen Fuchsin-Körperchen zu verwechseln sind). Aus der Literatur, welche durch die Nachprüfung der Plimmer'schen Angaben hervorgerufen worden ist, seien an dieser Stelle nur zwei neuere Arbeiten hervorgehoben. Nösske[3]) hat im Marchand'schen Institute die Entstehung und das Wesen der Plimmer'schen Körperchen, sowohl nach Anwendung besonderer Färbemethoden, als auch in ungefärbtem

1) Journal of Hygiene. Vol. I. p. 90. — Local Government Board. 1900/01. p. 348. Referent: Centralbl. f. Bact. I. 31. p. 739 und 33. p. 688.

2) In neuester Zeit hat Behla in einer Monographie die Carcinomkörperchen für die Schwärmsporen von Chytridiaceen, — Algenpilzen, zu denen man früher auch die erwähnten Mycetozoën gerechnet hat — erklärt und will mit diesen auch Epithelwucherungen und die entsprechenden Einschlüsse im Thierexperiment erzeugt haben. Es steht indessen kaum zu erwarten, dass sich dieser Krebserreger mehr Anhänger, als die früheren, erwerben wird.

3) Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. Bd. 57. S. 352.



Zustande, zum Gegenstand einer eingehenden Untersuchung gemacht und ist dabei zu der Erkenntniss gelangt, dass die fraglichen Gebilde in einer Vacuolisirung des Zellprotoplasmas ihre Erklärung finden, bei der es zu einer theilweisen Ausfüllung der entstehenden Vacuolen durch eine gerinnbare Substanz kommt, die uns nach gewissen Färbungen als der intensiv tingirte, kernähnliche Centralkörper entgegentritt. Apolant und Embden[1]), die am Ehrlich'schen Institut gearbeitet haben, meinen, dass auch der Kern der Zelle sich an der Entstehung der „Plimmer-schen Körperchen" betheiligt. Diese Einzelheiten zu entscheiden, ist Sache der pathologischen Anatomen; doch darf wohl behauptet werden, dass die Deutung besagter Zelleinschlüsse als Abkömmlinge der Carcinomzelle selbst der heutzutage an massgebenden Stellen herrschenden Ansicht entspricht.

Auf eine ausführliche Literaturangabe glaubte ich bei diesen nur zur Einführung in ein interessantes Capitel der medicinischen Forschung bestimmten, orientirenden Bemerkungen, verzichten zu dürfen. Wer sich über diese Fragen genauer informiren will, findet, soweit im Text keine Quellenangabe erfolgt ist, alle auf das Carcinom bezüglichen Veröffentlichungen in Behla's „Carcinomliteratur" zusammengestellt. Betreffs der Protozoën sei auf Doflein's „Protozoën als Krankheitserreger", auf die „Sporozoenkunde" von Wasielewski und dessen neu erscheinendes Sammelwerk, bezüglich der Hefen auf die Monographie von Busse[2]), und auf die sehr eingehende, allerdings durch neuere Arbeiten überholte, Literaturbesprechung in einer „Experimentelle Untersuchungen über pathogene Hefen" betitelten Arbeit von Sternberg in Ziegler's Beiträgen[3]), sowie auf die einschlägigen Artikel im Handbuch von Kolle-Wassermann hingewiesen.

1) Zeitschr. f. Hyg. Bd. 42. S. 253.
2) „Die Hefen als Krankheitserreger". Berlin 1897. August Hirschwald.
3) Bd. 32. S. 1.



X.

Respirationsversuche an diabetischen Menschen.

Von

Adolf Magnus-Levy.

(Assistenten an der medicinischen Klinik zu Strassburg 1897—1901.)

Respirationsversuche an diabetischen Menschen dienen in erster Reihe der Ermittelung quantitativer Störungen des Gasumsatzes. Ebenso, wie bei anderen Krankheiten, sollen sie uns darüber belehren, ob der Energieumsatz bei diesen Patienten von dem gesunder Menschen abweicht oder nicht. Daneben kommt aber beim schweren Diabetes ein weiterer interessanter Gesichtspunkt in Frage, die Verfolgung qualitativer Aenderungen des chemischen Gasaustausches. Die rechnerische Ueberlegung ergiebt, dass durch den „Abfall" von sauerstoffreichen Körpern (des Zuckers und der Acetonkörper) aus sauerstoffärmeren (dem Eiweiss und Fett) der respiratorische Quotient sinken muss. — Dieser zweite Gesichtspunkt ist bisher einige Male gestreift worden, ohne aber eine eingehende kritische und theoretische Würdigung erfahren zu haben; auch die Betrachtung der quantitativen Verhältnisse verdient eine zusammenfassende Durcharbeitung. Eigene, bereits 8 Jahre zurückliegende Untersuchungen[1]) stehen mir, neben älteren Versuchen anderer Forscher, zu diesem Zweck zur Verfügung. Sie nunmehr zu veröffentlichen und gemeinsam mit fremden Resultaten abwägend zu erörtern, giebt mir diese Festschrift, dem Meister der Diabetesforschung gewidmet, willkommenen Anlass.

I. Quantitative Aenderungen des Gasumsatzes.

Sämmtliche Untersuchungen wurden nach den, in früheren Arbeiten niedergelegten Vorschriften, mit dem Zuntz'schen Apparat früh Morgens in nüchternem Zustande unter grösstmöglicher Muskelruhe durchgeführt. Die Versuche dauerten im Durchschnitt 40—50 Minuten. — Ich konnte drei Fälle von schwerstem, und drei von leichtem Diabetes untersuchen. Auch ein Fall von Diabetes insipidus stand mir zur Verfügung.

1) Anm.: Sie stammen aus Albert Fränkel's Krankenhaus am Urban aus den Jahren 1895—1897.



Folgende leicht verständliche Tabelle I giebt Auskunft über den Gaswechsel meiner Patienten:

Tabelle I.

Datum	Exsp. Luft ccm	pCt. O_2	pCt. CO_2	R.-Q	ccm O_2	ccm CO_2	ccm O_2	ccm CO_2	Kilo
					pro Minute		pro Minute u. Kilo		
I. Herr Mo. Diabetes gravis. 43 J. 170 cm. 62,2 Kilo.									
19. April 1896	10 200			0,654	300,0	196,2	4,97	3,25	60,4
23. „	9 672			0,657	280,5	184,5	4,47	2,94	62,8
29. „	8 515			0,696	296,2	207,3	4,70	3,27	63,0
7. Mai	11 560			0,788	285,3	225,0	4,53	3,56	63,5
12. „	10 394			0,651	295,4	192,4	4,69	3,05	63,0
20. „	10 005			0,734	275,1	202,1	4,44	3,26	62,0
14. Juni	8 042			0,704	307,6	216,7	4,88	3,44	63,0
15. „	8 523			0,672	295,7	198,6	4,73	3,17	62,7
27. „	9 389			0,699	300,0	209,7	4,84	3,38	61,0
30. „	8 588			0,676	271,3	183,5	4,45	3,01	61,0
10 Versuche	**9489**	**3,06**	**2.12**	**0,697**	**290,7**	**201,5**	**4,67**	**3,24**	**62,2**
II. Frau Schn. Diab. gravis. 35 J. 145 cm. 33,8 Kilo.									
2. Mai 1895	6 245			0,727	168,3	122,3	5,04	3,66	33,4
6. „	6 059			0,715	185,0	132,3	5,54	3,96	33,4
13. „	6 614			0,735	169,2	124,3	4,98	3,66	34,0
21. „	6 652			0,698	179,1	124,9	5,22	3,64	34,3
4 Versuche	**6 140**	**2,84**	**205**	**0,719**	**174,9**	**125,9**	**5,17**	**3,72**	**33,8**
III. Herr Ma. Diab. gravis. 40 J. ? cm. 44,4 Kilo.									
9. November 1896	**8 714**	**2,72**	**1,74**	**0,637**	**237,3**	**151,3**	**5,88**	**3,74**	**44,4**
IV. Herr St. Diab. levis. 71 J. 169 cm. 91,5 Kilo.									
1896	5 504			0,734	263,1	193,2	2,88	2,11	91,5
	5 957			0,709	252,8	179,3	2,76	1,96	91,5
2 Versuche	**5 730**	**4,50**	**3,25**	**0,721**	**258,0**	**186,3**	**2,82**	**2,04**	**91,5**
V. Frau Sz. Diab. levis. 69 J. 154 cm. 58,6 Kilo.									
	5 584			0,687	230,7	158,7	3,94	2,71	58,6
	5 816			0,707	219,6	155,3	3,75	2,65	58,6
	5 835			0,699	231,7	162,0	3,96	2,77	58,6
3 Versuche	**5 745**	**3,96**	**2,16**	**0,698**	**227,3**	**158,7**	**3,88**	**2,71**	**58,6**
VI. Frau Bi. Diab. levis. 56 J. 54,5 Kilo.									
1 Versuch	**10 742**	**2,40**	**1,53**	**0,640**	**257,8**	**164,9**	**4,73**	**3,03**	**54,5**
VII. Frau S. Diab. insipidus. 35 J. 151 cm. 65,5 Kilo.									
1 Versuch	**8 471**	**3.07**	**2,43**	**0,790**	**260,0**	**205,3**	**3,97**	**3,14**	**65,5**

Alle drei Fälle mit schwerem Diabetes mellitus zeigten zur Zeit der Versuche bereits hochgradige Acidosis und schieden bis zu 40 Gramm

Acetonkörper am Tage aus. Der erste ging zwei Monate, der zweite ½ Jahr, der dritte drei Tage nach der letzten Untersuchung im Coma zu Grunde. Alle 3 schieden reichlich „nicht vorgebildeten Zucker“ aus.

Der Patient I war ein grosser, kräftig gebauter, aber schon stark abgemagerter Mann. Er entleerte bei einer Zufuhr von 40 g Kohlehydraten etwa 100 g Zucker im Harn und nahm bei einer Kost von 100 bis 150 g Eiweiss, 2—300 g Fett und 30 g Alkohol langsam an Gewicht zu.

Die zweite Patientin, ausserordentlich klein und zierlich, war noch stärker abgemagert; das Gleiche war bei dem dritten Patienten der Fall. Er starb nach viertägigem Krankenhausaufenthalt während der vorbereitenden Untersuchungsperiode bei freigewählter Kost (ca. 300 g Kohlehydrate) im typischen Coma.

Die drei Kranken mit leichter Zuckerharnruhr, waren ältere, gut conservirte Personen, der Patient No. 4 sogar ziemlich fettreich. Alle drei waren bei 50—100 g Kohlehydraten in der Kost entweder ganz oder nahezu zuckerfrei. — Die Kranke No. 7 mit Diabetes insipidus, die 6 bis 8 Liter Urin am Tage ausschied, war im Uebrigen körperlich wohl erhalten und gut bei Kräften.

Den Ergebnissen bei den Patienten III, VI und VII kann ich kein besonderes Gewicht zusprechen; in ihnen hat nur je ein Versuch stattgefunden, und ist zweifellos in Folge fehlender Uebung völlige Körperruhe nicht innegehalten, und der Gasverbrauch zu hoch ausgefallen. Darauf weist auch die hohe Ventilation hin. Auch in Fall I ist diese allerdings ziemlich hoch, die Ausnutzung der eingeathmeten Luft gering. Dennoch handelt es sich, wie aus der annähernden Gleichmässigkeit der Zahlen hervorgeht, wohl nicht um eine forcirte Ventilation, sondern um einen, diesem Patienten anscheinend normaler Weise zukommenden Athmungstypus. — Die O_2- und CO_2-Werthe der Patienten I, II, IV und V halte ich in Anbetracht der Gleichmässigkeit der Zahlen für sehr zuverlässig. Namentlich zeigen die 10, bei dem Patienten I in Abständen von je einer Woche gewonnenen Zahlen für den Sauerstoff und die Kohlensäure nur geringe Schwankungen um den Mittelwerth herum (+ 4—6 pCt. für den O_2, + 11—8 pCt. für die CO_2).

Immerhin dürfte durch die um 3 Liter über die Norm erhöhte Ventilation der Sauerstoffverbrauch um vielleicht 20 ccm zu hoch ausgefallen sein.

Die folgende Tabelle No. II giebt eine Uebersicht der Resultate Leos (1), Nehrings und Schmolls (2), sowie der meinigen[1]). Alle diese Autoren sind Schüler von Zuntz und haben mit seiner Methode gearbeitet. Die tabellarische Uebersicht No. III ordnet die leichten und schweren Fälle von Diabetes nach steigendem Gewicht an, und giebt zum Vergleich die

1) Literaturverzeichniss am Schluss.



Werthe des Sauerstoffverbrauchs bei Gesunden von nahezu gleichem Gewicht. aus einer Arbeit von Magnus-Levy und Falk (3) stammend, an [1]).

Tabelle II.

Autor und No.		Zahl der Einzeluntersuchungen	Geschlecht und Alter	Gewicht	O_2 pro Minute ccm	CO_2 pro Minute ccm	O_2 pro Minute und Kilo ccm	CO_2 pro Minute und Kilo ccm	R.-Q	Notizen
Leo	1	5	M 51	52	208,5	166,9	4,01	3,21	0,800	mässig leichter Diab.; 12 kg Gew.-verlust
	2	3	„ 22	75	290	216	3,87	2,88	0,744	leichter Diab.
	3	4	„ 47	90,5	256	209	2,84	2,31	0,814	„ „ fett
	4	2	„ 39	63	219	176,4	3,48	2,80	0,81	„ „
	5	2	„ 45	72	307	204	4,27	2,84	0,67	sehr schwerer Diab.; Gewichtsverl. 30 kg
Nehring u. Schmoll	1	6	M 17	55	246,1	183,0	4,48	3,33	0,744	zieml. schwerer Diab.
	2	2	W ?	74,2	275,1	190,3	3,70	2,57	0,693	„ „ „ wenig abgemagert
Magnus-Levy	1	10	M 43	62,2	290,7	201,5	4,67	3,24	0,697	schwerer Diab.; stark abgemagert
	2	4	W 35	33,8	174,9	125,9	5,17	3,72	0,721	schwerer Diab.; stark abgemagert
	3	1	M 40	44,4	237,3	151,3	5,88	3,74	0,637	schwerer Diab.; stark abgemagert
	4	2	M 71	91,5	258,0	186,3	2,82	2,04	0,721	leicht. Diab.; fettreich
	5	3	W 69	58,6	227,3	158,7	3,88	2,71	0,698	„ „
	6	1	W 56	54,5	257,8	164,9	4,73	3,08	0,640	„ „

1) Ausserdem existiren noch Versuche von Livierato (4) und von Robin und Binet (5). Ich trage Bedenken, beide zu verwerthen. In den Versuchen Livierato's ist die CO_2-Ausscheidung im Petterkofer'schen Apparat zeitweise ungewöhnlich niedrig. Sie betrug im

Fall	Geschlecht	Alter	Gewicht	CO_2 pro Stunde g	CO_2 ccm pro Minute und Kilo
1	männlich	40	51 (—56)	20	3,3
2	weiblich	61	39,7 (—37,9)	14,2	3,0
3	„	19	44—51	17,5	3,3

Die Zahlen liegen wesentlich tiefer, als sonst bei derartigen Versuchen, wo die Bewegung nicht ausgeschlossen ist, sie sind so niedrig, wie in unseren Versuchen in nüchternem Zustand bei völliger Muskelruhe. Was sie auffällig macht, ist der enorme Wechsel bei Veränderung der Kost und bei Eingabe weniger Gramme von Milchsäure oder Natron bicarbonicum; sie steigen dann auf das 2,5-, 3 und 2fache! — Robin und Binet haben den Sauerstoffverbrauch ihrer 11 Patienten in 30 pCt. erniedrigt, in 70 pCt. erhöht gefunden. Die enorme Höhe des Minutensauerstoffverbrauchs (4 mal über 400 ccm, 2 mal sogar über 500 ccm in der Minute) beweist mit Sicherheit, dass ihre Patienten sich nicht ruhig verhalten haben und damit entfällt jede Möglichkeit eines Vergleiches unter einander und mit gesunden Personen. (Ein Minutensauerstoffverbrauch von 400 ccm würde in 24 Stunden eine Summe von 576 Litern. gleich mindestens 2700 Calorien, ein solcher von 500 ccm sogar einen solchen von 720 Litern oder in minimo von 3300 Cal. bedeuten!) Ich muss es mir versagen, die Versuche der italienischen und französischen Autoren im Einzelnen zu kritisiren und sie zur Beurtheilung mit heranzuziehen.



Tabelle III.

	Autor	Jahr	Kilo	ccm O_2	ccm O_2 pro Kilo	Gesunde Personen.	Kilo	O_2	O_2 pro Kilo
Leichte Fälle:									
Männer a	(Leo 1)	51	52	208,5	4,01		50—56	190—220	3,73—4,14
b	„ 4	39	63	219,0	3,48		65—67	221—231	3,39—3,43
c	„ 2	52	75	290	3,87		75	—	? ca. 3,33 ?
d	„ 3	47	90,5*)	256	2,84		92—96*)	231—262	2,41—2,83
e	M.-L. 4	71	91,5*)	258	2,84				
Frauen α	M.-L. 6	56	54,5	257,8	4,73 ?		54	202—220	3,06—3,35
β	„ 5	69	58,6	227,3	3,88				
Schwere Fälle:									
Männer f	M.-L. 3	40	44,4	273,3	5,88 ?		43	196	4,53
g	N. S. 1	17	55	246,1	4,48		50—56	190—220	3,73—4,14
h	M.-L. 1	43	62,2	290,7	4,67		65—67	221—231	3,39—3,45
i	Leo 5	45	72	307	4,27		82—88	292—297	3,45
Frauen γ	M.-L. 2	35	33,8	174.9	5,17		31—32	153—160	4,95—4,97
δ	N. S. 2	?	74,2	275,1	3,70		1,75	232,4	3,04

*) Fettleibig.

Wie aus der Tabelle III hervorgeht, ist der Sauerstoffverbrauch der leicht erkrankten diabetischen Männer — und nur der Sauerstoffverbrauch ist in derartigen Versuchen maassgebend für die Beurtheilung des Umsatzes — annähernd gleich gross wie der gesunder Individuen. Zum Vergleich mit den beiden fettleibigen Zuckerkranken sind natürlich gesunde Fettleibige herangezogen. Bei der leichterkrankten Frau ist er eher höher. — Bei den schweren Fällen zeigt nur die unter γ aufgeführte Frau, einen Gaswechsel, der dem einer gesunden Vergleichsperson etwa entspricht. In allen anderen 5 Fällen (von denen freilich No. f aus den oben angeführten Gründen ausscheidet), ist der Sauerstoffverbrauch fast durchweg erhöht.

Wie sind die Resultate dieser Respirationsversuche zu vereinbaren mit den derzeit herrschenden Anschauungen über den Umsatz und die Grösse der Nahrungsaufnahme beim Diabetiker? — Die frühere irrige Annahme eines erhöhten Stoffwechsels in der Zuckerkrankheit (aufgebaut ausschliesslich auf der Betrachtung der grossen Nahrungszufuhr bei freier kohlenhydratreicher Kost ohne Berücksichtigung der Zuckerverluste ist, durch die Untersuchungen Carl Voit's (6), Leo's, Naunyn's (7), Weintraud's (8), Pautz (9), v. Mering's (10) und vieler Anderer längst widerlegt. Der Stoffwechsel der überwiegenden Mehrzahl bei Zuckerkranken ist jedenfalls nicht grösser, als der der Gesunden. Maassgebend für die Beurtheilung des 24 stündigen Gesammtumsatzes sind — neben lang durchgeführten Stoffwechselversuchen — die 24 stünd. Respirationsversuche von Pettenkofer und Voit und Ebstein (11),

zu denen ich auch jene von Weintraud und Lawes (12) stelle, die mit einer gewissen Berechtigung von 9 auf 24 Stunden umgerechnet sind.

Tabelle IV.

	Zahl der Versuche	Gewicht	O_2 l	CO_2 l	CO_2 g	Cal.	Cal. pro Kilo
P. u. Voit	5	52,3	—	—	637	ca. 1900*)	36
Ebstein	2	61,2	—	—	688	ca. 2200	36
W. u. Lawes	3	64,0	560(?)	365,6	719	ca. 2400**)	37

*) Fr. Voit (13) giebt eine etwas niedrigere Zahl an.
**) Geschätzt nach d. CO_2-Zahlen, die anscheinend zuverlässiger sind, als die O_2-Zahlen.

Die von mir geschätzten Calorienzahlen sind mit einem gewissen Fehler behaftet, doch zeigen sie jedenfalls, dass der Calorienumsatz des im Respirationsapparat sitzenden Menschen innerhalb 24 Stunden nicht grösser ist, als der des Gesunden bei gleichem Gewicht unter denselben Verhältnissen.

Die Ergebnisse der oben angeführten, kurzen Respirationsversuche an leichten Zuckerkranken in der Ruhe stehen mit diesen Zahlen in Uebereinstimmung, jene an den schwerer Kranken scheinen ihnen zu widersprechen, denn sie zeigen fast überwiegend einen erhöhten Sauerstoffverbrauch. Vielleicht sind sie folgendermaassen zu erklären: Wenn Rubner's Gesetz der Abhängigkeit des Energieumsatzes von der Körperoberfläche für den einzelnen Menschen seine Gültigkeit auch dann behält, wenn er abmagert oder stark an Gewicht zunimmt, so müsste der Energieumsatz auch bei eintretender starker Körpergewichtsänderung nahezu unverändert bleiben, da die Oberfläche sich ja dabei nur wenig ändert. Es scheint das, wenigstens bis zu einem gewissen Grade, bei einem Theil der Patienten richtig zu sein. Dann müsste also ein auf 62 kg abgemagerter Diabetiker nicht jenen Wärmeumsatz besitzen, der einem nicht abgemagerten Gesunden (bei 62 kg also kleineren Menschen mit geringerer Oberfläche) zukommt, sondern vielmehr jenen, den er früher bei einem Normalgewicht von 75—80 kg besessen hätte. Bei einem solchen Vergleich des Diabetikers mit einem um 10—20 kg schwereren Gesunden würde die absolute Höhe des Sauerstoffverbrauches etwa gleich sein. Ein Vergleich der auf die Gewichtseinheit bezogenen Zahlen bei dem fettarmen Diabetiker mit jenen des gleichschweren Gesunden würde danach ebensowenig zulässig sein, wie bei dem übermässig ballastreichen Fettleibigen.

Es soll nicht verschwiegen werden, dass die eben gemachte Annahme in Widerspruch steht zu der von Pflüger verfochtenen Regel, wonach die Höhe des Umsatzes bei dem gleichen Individuum sich in erster Reihe richtet nach dem Fleisch- oder Eiweissbestand. Danach müsste, da der abgemagerte Diabetiker zwar überwiegend Fett und Wasser, aber doch



auch erheblich Eiweiss verloren hat, sein absoluter Gas- und Energieumsatz deutlich gesunken sein, wenngleich auch etwas weniger als sein Gewicht. Und das ist auch die herrschende Ansicht. Es lässt sich eben zur Zeit noch nicht übersehen, welches von den beiden angeführten eben genannten „Gesetzen" für jene Kranken vorwiegende Geltung hat oder in welchem Grade sie beide mit einander concurriren.

Es bleibt abzuwarten, ob die in den bisher vorliegenden Versuchen an schweren Diabetikern zumeist festgestellte mässige Erhöhung des Ruhegaswechsels durch weitere ausgedehnte Versuche eine Einschränkung finden wird, oder sich sogar als irrig ausweisen sollte. Die Möglichkeit liegt vor — obgleich ich sie zum mindesten für meine Versuche an dem Patienten No. 1 abweisen möchte — dass die Muskelruhe bei den Kranken doch nicht eine so vollkommene gewesen ist, wie bei den von mir zum Vergleiche herangezogenen gesunden Personen.[1]) Und schon eine unbequeme Lage, geringe, zunächst nicht auffallende Bewegungen können den Stoffwechsel liegender Patienten um 10—12 pCt. und mehr über jenen bei absoluter Muskelruhe emportreiben. Ich verweise zur Beurtheilung dieser Verhältnisse auf meine kritische Besprechung in Noorden's demnächst neu erscheinendem Handbuch der Pathologie.

Hier sei nur ausdrücklich betont, dass eine mässige Erhöhung des Ruheumsatzes bei schweren Diabetikern keineswegs im Gegensatze steht zu der Thatsache, dass ihr 24stündiger Gesammtbedarf nicht höher ist als der eines gesunden Menschen; denn was diese schweren Patienten etwa im Ruhezustand mehr verbrauchen, kann reichlich compensirt werden durch den Minderverbrauch in Folge der stark herabgesetzten Muskel-Thätigkeit. Die hochgradig abgemagerten kraftlosen Diabetiker in den Krankenhäusern — und es handelt sich ja bei den bisherigen exacten Feststellungen des Nahrungsbedürfnisses fast stets um Kranke in Anstaltsbehandlung — schonen ihre Kräfte durch möglichst geringe Bethätigung ihres Muskelapparates, verbrauchen also für Bewegungen weniger Kraft und Stoff als Gesunde.

Die Ergebnisse der Respirationsversuche, sowohl der kurzdauernden wie der 24stündigen stehen somit im Wesentlichen in Uebereinstimmung mit der durch sorgfältige klinische Beobachtung und durch Stoffwechseluntersuchungen gewonnenen Auffassung, dass der Stoffbedarf und Umsatz des schweren Zuckerkranken den des Gesunden jedenfalls nicht wesentlich übertreffe. Aber während die meisten Forscher annehmen, dass es zur Erhaltung des Körperbestandes (und entsprechend auch zu einer Erhöhung) beim Diabetiker zum mindesten der gleichen Energiezufuhr bedürfe wie beim Gesunden, stehen einzelne Autoren wie Naunyn und v. Mering auf dem Standpunkt, dass man bei manchen Diabetikern

1) Bei meinen gesunden Vergleichspersonen wurde zumeist grössere Muskelruhe erzielt und daher auch ein niedrigerer Umsatz gefunden als bei den Gesunden, die von den meisten anderen Forschern mit der Zuntz'schen Methode untersucht sind.



auch mit einer kleineren Zufuhr ausreiche. Naunyn (14) hält es nach seiner Erfahrung „für ausgemacht, dass der Diabetische mit einer Nahrung, welche einen viel geringeren Caloriengehalt repräsentirt (als die von Rubner für einen Erwachsenen bei Ruhe, d. h. bei geringer Zimmerthätigkeit geforderten 2300 Cal.) durch Jahre auskommen kann, sich wohl befinden, geringe Arbeit leisten und dabei auf gleichem Körpergewicht verharren oder sogar an Gewicht zunehmen kann". Da Rubner's Forderung für einen Arbeiter von 70 kg gilt, die Mehrzahl der schweren Diabetiker, namentlich derer aus der arbeitenden Klasse, aber sehr viel leichter ist, so wird man allerdings bei ihnen mit weniger als 2300 Cal. auskommen. Weniger als 34 Cal. pro Körperkilo aber wird man nach Ansicht der meisten Gelehrten auch dem Diabetiker bei geringer Arbeit nicht zuweisen dürfen; und diese Zahl wird sich nach einem allgemeinen Gesetz um so mehr erhöhen, je leichter und kleiner der Kranke ist.

Naunyn beruft sich zur exacten Begründung seiner klinischen Erfahrung auf die genaueren Untersuchungen seines Schülers Weintraud und Pautz. „Weintraud hat an einem meiner Kranken auf das Exacteste bewiesen, dass Letzterer mit einer Nahrung von 25 (Netto!) Calorien per Kilogramm Körpergewicht während vieler Monate auskam, d. h. sich bei allerdings kaum nennenswerther Thätigkeit vollkommen wohl befand und $6^1/_2$ kg an Gewicht zunahm."

Ich glaube aber aus Weintraud's eigenen Angaben ableiten zu können, dass es sich bei diesem ungewöhnlich niedrigen Umsatz nur um eine, wenn auch längere, doch zeitlich begrenzte Periode gehandelt hat.

An dem Patienten (No. 4 in Weintraud's Buch) wurden 3 lange Beobachtungsreihen durchgeführt; die erste 104 tägige, unmittelbar nach der ersten Aufnahme ins Krankenhaus ist jene, auf die sich Naunyn bezieht.

Hier schien der Kranke (es handelt sich nicht um einen Stoffwechselversuch, sondern um eine klinische Beobachtung mit dauernden Zucker- und zeitweiligen N-Analysen im Urin) mit einer minimalen Nahrung erheblich an Gewicht gewonnen zu haben. Als er 3 Monate später zum zweiten Mal in stark verschlechtertem Zustande wieder eintrat, kam er mit 1050—1080 Reincalorien, wie Weintraud selbst angiebt, nicht mehr aus. Eine Gewichtszunahme kam erst in der zweiten Hälfte der zweiten Beobachtung (Reihe 41—44) und in den folgenden sechs Wochen zu Stande, als der Patient 36 Reincalorien pro Kilo erhielt. Er gewann dabei in 2 Monaten bei annähernd der gleichen Kost (138 g Eiweiss und 147 g Fett und etwas Alkohol) etwa 6 kg. In der nun folgenden 75 tägigen Stoffwechselreihe betrug (im Durchschnitt der ganzen Reihe) die Bruttozufuhr 2900 Cal., wovon im Urinzucker und im Kot weniger als 10 pCt. verloren gingen; es standen nunmehr dem Patienten (59—61 kg) mindestens 45 Reincalorien pro kg zur Verfügung. Dabei gewann er nun nicht mehr an Gewicht (2,5 kg) und Eiweiss (49,8 g N) als es ein



gesunder Mann in ähnlichem Ernährungszustand wahrscheinlich auch gethan hätte.

Weintraud selbst giebt in seiner Respirationsarbeit mit Lawes (S. 611) an, dass derselbe Patient $^{1}/_{2}$ Jahr später „bei der gewöhnlichen Lebensweise auf dem Krankensaal, wo er sich mit leichten Arbeiten beschäftigte", mit einer Zufuhr von 3120 Cal. ohne Zuckerausscheidung eben ausreichte, nicht mehr zunahm. Schon in der Enge des Hoppe-Seyler'schen Respirationskastens setzte er in 24 Stunden ca. 2400 Cal. um. Auch in der weiteren 5jährigen klinischen Beobachtung war der Nahrungsbedarf dauernd höher als im Beginn und bewegte sich im Allgemeinen auf normaler Höhe.

Ich glaube es also als sicher ansehen zu dürfen, dass der Umsatz dieses Patienten nur so lange überraschend niedrig war und blieb, als er den späteren einigermaassen befriedigenden Gewichtszustand noch nicht wieder erreicht hatte. Danach würde der herabgekommene Organismus also mit einer gewissen, jedenfalls sehr zweckmässigen Sparsamkeit arbeiten.

Sind nun Beweise für eine derartige zweckmässige Sparsamkeit auch an anderen Orten vorhanden? Die, auch von Weintraud angezogene Beobachtung Klemperer's (15), der zuerst auf eine Einschränkung des Umsatzes bei stark herabgekommenen Patienten hingewiesen hat, ist von kritischen Autoren nicht als stichhaltig anerkannt worden, da die Schlüsse ausschliesslich auf der positiven N-Bilanz aufgebaut sind und die Beobachtung zu kurz (3 Tage) dauerte, um ihr Vollgewicht zusprechen zu können. Bei acutem länger dauernden Hunger ist in keiner der zahlreichen Untersuchungen am Thier oder Menschen je eine deutliche Herabsetzung des (auf die Gewichtstheile bezogenen) Umsatzes beobachtet. Dagegen hat Svenson (16) durch Respirationsversuche dargethan, dass der O-Verbrauch nach sehr schwerem, besonders langdauerndem Typhus auf etwa die Hälfte der normalen Grösse sinken kann. Ich selbst verfüge über eine vor 8 Jahren gemachte, demnächst an anderem Ort zu veröffentlichende Untersuchung, in der ein durch chronische Unterernährung bis zum Skelett abgezehrtes Individuum einen um etwa 40 pCt. unter die Norm erniedrigten Gaswechsel zeigte. Ich glaube, dass ein solcher gelegentlich auch bei anderen, sehr herabgekommenen Individuen vorkommen kann, die sich am Rande des Grabes bewegen, wie etwa bei der von Senator (7) beschriebenen Frau, die nach dem Ueberstehen einer gelben Leberatrophie mit dem Leben davon kam. Aber die abnorme Erniedrigung des Gaswechsels dauerte in den obigen Fällen nicht lange an, bei dem Typhusreconvalescenten nur wenige Tage, bei meinem Darmhypochonder nur 6—8 Wochen; als er wieder zu leidlichem Gewicht und Befinden gekommen war, wurde sein Umsatz normal In Weintraud's Fall aber hielt der erniedrigte Umsatz noch viele Monate an, ehe er sich zu normaler Höhe erhob.

Auch in den beiden ersten Fällen von Weintraud behaupteten die



Patienten, schwere Diabetiker, während der ersten 1—2 Wochen bei auffallend niedriger Nahrungszufuhr Körper- und Stickstoffgleichgewicht. Beides beweist aber für so kurze Perioden nicht sicher, dass die Patienten nicht doch Fett von ihrem eigenen spärlichen Bestand zugesetzt hätten. Der an Eiweiss und Wasser stark verarmte schwere Diabetiker wird häufig, wenn er nach ganz ungeregelter Lebensweise unter geeigneter Behandlung entzuckert wird, gleich anderen Reconvalescenten seinen Stickstoffbestand auch bei ungenügender Kost anreichern; obendrein wird er, ebenso wie der leichte Diabetiker, das verlorene Wasser wieder gierig in seine Gewebe aufnehmen[1]).

Ich glaube, dass der Wassergewinn zur Zeit des oben definirten Umschwungs beim Diabetiker gut 1—2 Kilo, manchmal vielleicht auch noch mehr betragen kann. In der zweiten und dritten Woche erhielten Weintraud's Patienten bereits reichlichere Zufuhr.

Ein älterer Patient mit leichtem Diabetes von Mering's (10) hielt sich durch 9 Wochen mit 28—32 Calorien (berechnet mit Abzug des Zuckerverlustes, ohne Abzug des Abfalls in den Excrementen) im Stickstoff- und Körpergleichgewicht. Der nur wenig unter der Norm liegende Umsatz dürfte durch die mangelnde Bewegungsfreiheit im Gefängniss genügend erklärt sein.

Pautz' kurzdauernde Versuche können für die Lehre eines besonders niedrigen Calorienbedarfs nicht herangezogen werden. Von seinen 21 Kranken erhielten nur zwei weniger als 33 Calorien pro Kilo, der eine verlor dabei viel Stickstoff.

Die Ergebnisse der vorliegenden, uns zuverlässig erscheinenden Respirationsversuche lassen sich dahin zusammenfassen: Sauerstoffverbrauch und Kraftumsatz der Diabetiker unterscheiden sich nicht wesentlich von dem Gesunder. Bei manchen schweren Patienten scheint der Ruhe-Gaswechsel, nachdem sie einigermaassen wieder in die Höhe gekommen sind, das normale mittlere Maass etwas zu übersteigen. Dennoch braucht ihr 24stündiger Umsatz in Folge herabgesetzter körperlicher Thätigkeit nicht über den des Gesunden herauszugehen. Der von Naunyn hervorgehobene niedrige Bedarf mancher schwerer Diabetiker ist wohl nur auf gewisse Perioden der Krankheit beschränkt. Die auf ihren Gaswechsel bisher untersuchten schweren Diabetiker befanden sich sicher nicht in dieser Epoche.

1) Als gute Illustration dazu dient der 3. Fall Weintrauds (8) (Tab. 7 u. 8 in dessen Arbeit); hier verlor der leichte Diabetiker in einer 36tägigen Reihe bei einer höchstens zureichenden Kost (im Mittel ca. 2300 Nettocalorieen) 81,5 g N (nach der gewöhnlichen Rechnung = fast 3 Kilo Fleisch) und vermehrte trotzdem sein Gewicht von 80 auf $80\frac{1}{2}$ Kilo. Das angesetzte Material kann bei jener Kost nur zum kleinsten Theile Fett, in der Hauptsache muss es Wasser gewesen sein.



II. Qualitative Aenderungen des chemischen Gaswechsels beim Diabetiker.

Das Verhalten des respiratorischen Quotienten[1]).

Bei etwa gleichem Sauerstoffverzehren und gleichem Wärmeumsatz wird der Diabetiker etwas weniger Kohlensäure ausscheiden wie der Gesunde, da Eiweiss und Fett, von denen er lebt, für gleiche Wärmeentbindung weniger Kohlensäure liefern als die Kohlenhydrate, die ja beim gesunden Menschen mit in die Verbrennung eingehen. Es muss somit auch der respiratorische Quotient besonders niedrig sein. Dieser beträgt rechnungsmässig bei ausschliesslicher Verbrennung von Kohlenhydraten 1,0, von Eiweiss etwa 0,80—0,809 und von Fett 0,707. Wenn ein gesunder Mensch unter Ausschluss von Kohlenhydraten seinen Kraftwechsel mit 15 pCt. aus Eiweiss, mit den übrigen 85 pCt. aus Fetten bestritte, so würde der respiratorische Quotient dabei auf 0,720 sinken. Unter normalen Verhältnissen fällt er thatsächlich gewöhnlich nicht tiefer. Wenn nun, wie es im schweren Diabetes der Fall ist, aus einem relativ sauerstoffarmen Körper[2]) wie dem Eiweiss, ein sauerstoffreicher entsteht und unverbrannt ausgeschieden wird, so muss der respiratorische Quotient niedriger werden.

In 60 g Traubenzucker, die nach den zur Zeit herrschenden Vorstellungen maximal aus 100 g Eiweiss entstehen können, ist erheblich mehr Sauerstoff vorhanden, als in diesen 100 g Eiweiss. Es enthalten nämlich (nach Abzug der in Harn und Koth übergehenden Elemente des Eiweisses):

100 g Eiweiss =	38,6 C	4,24 H	9,24 O
60 „ Tr.-Z. =	24,0 „	4,0 „	32,0 „
Rest	+ 14,6 C	+ 0,24 H	— 22,8 O

Zu dieser Zuckerbildung müssen also grosse Mengen von Sauerstoff, 22,8 g, in den Lungen aufgenommen werden, die nicht als Kohlensäure in der Ausathmungsluft wieder erscheinen und dadurch muss der R.-Q. sinken. Für den beim Diabetiker nach Abspaltung von Zucker zur Verbrennung gelangenden „kohlehydratfreien Eiweissrest“ lässt sich der Werth des R.-Q. folgendermaassen berechnen:

1) Diese Verhältnisse habe ich bereits an anderer, den Klinikern ferner gelegenen Stelle (18) erörtert. Die für das Verhalten des R. Q. in Betracht kommenden Verhältnisse sind zum Theil dort, ausführlicher in meiner Physiologie des Stoffwechsels (v. Noorden's Handbuch der Pathologie, zweite demnächst erscheinende Auflage) eingehend dargestellt.

2) Sauerstoffreich in Bezug auf das Verhältniss zum Wasserstoff. In diesem Sinne ist der Zucker sauerstoffreich, da sein Sauerstoff genügt, um den gesammten Wasserstoff in Wasser überzuführen, das Fett arm daran, da sein Sauerstoff dazu bei Weitem nicht genügt. Das Eiweiss steht zwischen beiden aber dem Fett näher. Der sauerstoffreiche Körper, der Zucker, hat einen hohen, das sauerstoffarme Fett einen niedrigeren respiratorischen Quotienten.



100 g Eiweiss erford. 89,2 l O_2 bilden 72,0 l CO_2; R.-Q. = 0,808
60 „ Tr.-Z. „ 44,8 l „ „ 44,8 l „ „ = 1,0

100 g E — 60 g Tr.-Z. erford. 44,4 l O_2 bilden 27,2 l CO_2; R.-Q. = 0,613

Er beträgt 0,613. — Da nun der schwere Diabetiker seinen Haushalt lediglich aus Fett und dem „kohlehydratfreien Eiweissrest“ [1]) bestreitet, muss sein R.-Q. zwischen den Werthen 0,613 und 0,707 liegen, und zwar dem letzteren Werthe sehr viel näher; denn bei einer rationellen Ernährung liefert das Fett dem Diabetiker die Hauptmenge seiner Wärme und seiner Kohlensäure, beeinflusst also auch den R.-Q. stärker.

Nun fallen beim Diabetiker aber auch noch andere sauerstoffreiche Körper ab, deren Entziehung aus der vollständigen Oxydation den R.-Q. ebenfalls erniedrigen muss, die Acetonkörper.

Der R.-Q. beträgt für die Oxybuttersäure 0,889, für Acetessigsäure ist er höher, 1,00, und für das Aceton niedriger, 0,750. Man kann, weil bei sehr hoher Ausscheidung die Oxybuttersäure an Menge überwiegt, für den R.-Q. der Gesammtacetonkörper den Werth für die Oxysäure einsetzen. Da nun der R.-Q. der Oxybuttersäure niedriger ist, als der des Zuckers und sie auch ausserhalb des Comas zumeist in geringerer Menge als der Zucker ausgeschieden wird (40 g stellen schon eine ungewöhnlich hohe Zahl vor), so wird ihre Ausscheidung den R.-Q. weniger stark beeinflussen, als die des Zuckers (siehe die Zahlen weiter unten).

Wie sich bei verschiedenem Umsatz von Eiweiss und Fett und bei wechselnder Ausscheidung von Zucker und Oxybuttersäure der respiratorische Quotient stellt, ist einfach genug, mit Hilfe folgender Zahlen zu berechnen:

1 g	Erfordert ccm O_2	Bildet ccm CO_2	R.-Q.	Liefert Cal.
Eiweiss	892	720	0,808	4,137
Fett	2019	1427,3	0,707	9,461
Zucker	746	746	1,000	3,743
Oxybuttersäure	968	860	0,889	4,536

Ich führe in Tab. V die Rechnung durch für verschiedene Ernährungsverhältnisse, wie man sie heute vielfach anwendet, und nehme dabei für I—IV an, dass aus 100 g Eiweiss 60 g Zucker entstehen. Auch eine Bildung von 20 oder 40 g Oxybuttersäure ist vorgesehen. Das Beispiel V (150 g Zucker bei einem Umsatz von 150 g Eiweiss) setzt wohl schon eine Zuckerbildung aus Fett voraus, zeigt also Verhältnisse, wie sie bisher nur vereinzelt von wenigen Autoren angegeben sind.

1) Dieser „kohlenhydratfreie Rest des Eiweisses“ existirt natürlich nicht als solcher, sondern ist nur eine rechnungsmässige Grösse, in der der Sauerstoff sogar ein negatives Vorzeichen trägt. Dennoch ist der Ausdruck für obige und andere Betrachtungen gut zu verwenden.



Tabelle V.

Umsatz	Erfordern Liter O_2	Bilden Liter CO_2	Der R.-Q. beträgt	Calorien		
I.						
100 g Eiweiss	89,2	72,0		414		
250 „ Fett	504,9	356,8		2365		
bleiben	**594,1**	**428,8**	0,722	**2779**		a) ohne Abfall
II.					I.	
wenn ausgeschieden werden 60 g Zucker	— 44,8	— 44,8		225,6	Mässige	
bleiben	**549,3**	**384,0**	0,699	**2554**	Eiweiss-	b) Abfall von 60 g Zucker
III.						
wenn ausserdem noch ausgeschied. werden 20 g Oxybuttersäure	— 19,3	— 17,2		91	ration	
bleiben	**530,0**	**366,8**	0,692	**2463**		c) Abfall v. 60 g Zucker u. 20 g Oxybutters.
IV.						
150 g Eiweis	+133,8	+108,0		+ 620		a) Max. Zuckerbildung aus Eiweiss
+250 „ Fett	+504,9	+356,8		+2365		
— 90 „ Zucker	— 67,2	— 67,2		— 237	II.	
— 40 „ Oxybutters.	— 38,7	— 34,4		— 181		
bleiben	**532,8**	**363,2**	0,682	**2467**	Grosse	
V.					Eiweiss-	
150 g Eiweiss	+133,8	108,8		+ 620	ration	b) Zuckerbildung aus Eiweiss u. Fett (hypothet.).
250 „ Fett	+504,9	356,8		+2365		
— 40 „ Oxybutters.	— 38,7	— 34,4		— 181		
—150 „ Zucker	—111,9	—111,9		— 561		
bleiben	**488,1**	**318,5**	0,653	**2248**		

Ein Abfall von 20 oder 40 g Oxybuttersäure für sich allein bei einem Umsatz von 100 g Eiweiss und 250 g Fett würde den R.-Q. nur um 6 oder 12/1000 herabdrücken, eine Zuckerbildung von 40 g dagegen bereits um 23/1000.

Aus den Zahlen der Tabelle V geht hervor, dass der berechnete R.-Q. beim schweren Diabetiker kaum unter 0,68 sinken kann. Der Werth von 0,65 könnte erst erreicht werden, wenn auch aus Fett sich Zucker bildet; um einen Durchschnittstages-R.-Q. von 0,60 zu erreichen, müssten, bei einem Umsatz von 200 g Eiweiss und 250 g Fett, neben 40 g Oxybuttersäure 300 g Zucker aus Eiweiss und Fett gebildet werden!!

Folgende Tabelle VI enthält die im Diabetes wirklich gefundenen Zahlen für den R.-Q. Es sind für die „Versuche nach Zuntz“ nur die Mittelwerthe bei den verschiedenen Patienten angegeben, da der einzelne Versuch mehr oder minder grosse Fehlerquellen enthält.



Tabelle VI.

	Respiratorischer Quotient			
	A. bei schwer. Diabetes		B. bei leichtem Diabetes	
Magnus Levy	1	0,721	4	0,721
	2	0,697	5	0,698
	3	0,637 (?)	6	0,640 (?)
Leo		0,665		0,74—0,81
Nehring-Schmoll		0,74		—
		0,69		—
Weintraud		0,70		—
		0,64 (?)		—
		0,617 (?)		—
	Gesunder Mann 6 bis 10 Tage hungernd			
Zuntz-Lehmann		0,670		—
		0,700		—

Von meinen Werthen liegen A 1 und B 1 noch innerhalb des für den Gesunden geltenden Bereiches; A 3 und B 3 gebe ich preis, da sie nur je einem Versuche entstammen; A 2 und B 2 sind die besten, aus zahlreichen Versuchen stammenden Mittelwerthe. Sie zeigen, dass der R.-Q. beim Diabetes, in Uebereinstimmung mit der theoretischen Forderung, thatsächlich tiefer sinkt, als beim normalen Menschen, entsprechend der Abspaltung des Zuckers. In den Untersuchungen Leo's sowie Nehring's und Schmoll's am schweren Diabetiker finden sich Zahlen ähnlich den meinen; Werthe von Weintraud von 0,64 und 0,61, aus 9 stündigen Versuchen entstammend, können nicht gut richtig sein[1]), da solche Zahlen selbst beim schwersten Diabetes mit maximaler Zuckerausscheidung nicht erreicht werden können. Der Urin des Patienten enthielt übrigens damals keinen Zucker.

Die auch beim leichten Diabetiker (ebenso wie beim lange hungernden Menschen [s. u.]) zeitweise stattfindende Aufstapelung von Eiweisszucker als Glykogen kann diese Werthe nicht erklären, ebensowenig der Genuss kleiner Mengen von Alkohol, dessen R.-Q. 0,667 beträgt: sie beruhen sicher auf einem Mangel der Sauerstoffbestimmung, die bei dem Regnault-Reiset'schen Princip grosse Fehlerquellen bietet.

Innerhalb der theoretisch berechneten Grenzwerthe von 0·68 und 0,72 liegen die Werthe, die von mir, Leo und Nehring-Schmöll beim schweren Diabetes gefunden sind.[2]) Werthe, die niedriger liegen wie die von Weintraud, oder gar noch tiefer, um 0·6 bis 0·5, wie sie von französischen Autoren in- und ausserhalb des Diabetes häufig

1) Der Fehler liegt voraussichtlich in der O_2-Bestimmung, die nicht ganz sicher ist, und hier wahrscheinlich zu hoch ausgefallen ist.

2) In Folge der CO_2-Ausscheidung durch die Haut, die beim Menschen in der Ruhe etwa 1 pCt. des gebildeten CO_2 beträgt, wird der R.-Q bei ausschliesslicher Untersuchung der Lungenathmung um 0·010 bis 0·015 niedriger gefunden, als der theoretischen Berechnung entspricht.



gefunden wurden, sind eine Unmöglichkeit, für die es keine andere Erklärung giebt, als die unrichtiger Versuchsanordnung oder Analyse.

Die Zuckerabspaltung aus Eiweiss ist nicht ausschliesslich auf den Diabetes beschränkt. Sie spielt wahrscheinlich auch unter physiologischen Verhältnissen eine gewisse Rolle, freilich ohne dass dabei Zucker im Harn ausgeschieden wird; er kommt vielmehr zeitweise zur Aufstapelung in Form von Glykogen und gelangt später zur Verbrennung. Die Mengen von abgespaltenem „Eiweisszucker", werden dabei jedenfalls nicht höher, eher niedriger sein, als im schweren Diabetes. In dem Verhalten des R.-Q aber spiegelt sich diese „physiologische" Abspaltung in einer für uns erkennbaren Weise nur selten, nämlich nur dann, wenn bei längerem Hunger die Kohlenhydratbestände des Körpers aufgezehrt sind und der Stoffwechsel, ähnlich wie beim Diabetes, ausschliesslich aus Fett und Eiweiss bestritten wird. Bei Cetti und Breithaupt haben Zuntz und Lehmann (19) innerhalb längerer Hungerreihen den R.-Q häufig zwischen 0·67 und 0·70 gefunden. — Die Aufstapelung von Glykogen aus Eiweisszucker macht es verständlich, dass auch beim leichten Diabetiker, der bei kohlenhydratfreier Nahrung keinen Zucker ausscheidet, der R.-Q annähernd eben so tief sinken kann wie beim schweren Diabetiker (s. obige Tabelle 6). Bei ihm aber werden ganz sicher, ebenso wie das bei den hungernden Personen von Zuntz der Fall war, die im Körper verbliebenen Kohlenhydrate später, vor allem während der Muskelarbeit verbrennen, und dann wird der R.-Q entsprechend steigen.

Das hier geschilderte Verhalten des R.-Q beim Diabetiker gilt zunächst nur für den Stoffwechsel bei absoluter Ruhe und in nüchternem Zustande. Nahrungsaufnahme und Muskelarbeit werden diese Verhältnisse etwas ändern. Hier ist wenig bekannt. Nehring und Schmoll haben gezeigt, dass der Diabetiker auf Kohlehydratzufuhr manchmal trotz fehlender Zuckerausscheidung nicht mit einer Erhöhung des R.-Q antwortet, dass er also den Zucker ablagert und zwar als Glykogen: Denn bei einer Umwandlung zu Fett würde der R.-Q bedeutend steigen! Wie sich der R.-Q durch Muskelarbeit beim menschlichen Diabetiker oder beim phloridzinvergifteten Thier ändert, müsste durch eigene Versuche ermittelt werden.

Ausdrücklich sei am Schlusse noch betont — Pflüger (19) hat es auch jüngst ausgesprochen — dass der niedrige R.-Q nur eine Bildung von „sauerstoffreichen" Körpern aus „sauerstoffarmen" beweist, aber nichts über die Quelle der Ersteren aussagt. Ob der im schweren Diabetes ausgeschiedene Zucker aus Eiweiss oder aus Fett stammt, ist aus dem Verhalten des R.-Q selbstverständlich nicht zu ersehen. Wenn wir oben die für theoretische Ueberlegungen sehr geeignete Berechnung des R.-Q für den „kohlenhydratfreien Eiweissrest" durchgeführt haben, so geschah es, weil wir aus anderen Gründen mit der Mehrzahl der Autoren eine Zuckerbildung aus Eiweiss für sicher halten.



Nachdem ich vor einem halben Jahre auf die Herabsetzung des R.-Q in Folge von Acetonkörperausscheidung zum ersten Mal hingewiesen habe, hat Satta (20) in einer Arbeit aus Noorden's Laboratorium, diese als einen Beweis für die Abstammung der Oxybuttersäure aus Fett angeführt. Das ist ebenso unrichtig, wie der oben widerlegte analoge Schluss auf die Entstehung von Zucker aus Eiweiss; ganz abgesehen davon, dass die Erniedringung des RQ durch Ausscheidung von Oxybuttersäure viel zu gering ist, um für sich allein je im Experiment sichtbar zu werden (s. die Tabelle auf S. 95).

Andererseits sei darauf hingewiesen, dass unter Umständen Respirationsversuche eine Bildung von Zucker aus Fett mit Sicherheit beweisen könnten. Man brauchte dazu gar nicht einmal die eingeführte Nahrung,[1]) nicht den umgesetzten Stickstoff und selbst nicht die Menge des Harnzuckers zu kennen.[2]) Nur die Ausscheidung der Acetonkörper müsste bekannt sein, da sie die einzigen sauerstoffreichen Körper (d. h. Körper mit relativ hohem R.-Q) sind, die ausser dem Zucker in grösserer Menge zum Abfall gelangen und den R.-Q, wenn auch mässig, beeinflussen.

Freilich würden dazu nicht kurze Respirationsversuche ausreichen, sondern müssten sich solche ununterbrochen über mindestens einen, am besten aber mehrere Tage erstrecken. Würde durch ein solches Experiment am diabetischen Organismus ein niedrigerer Werth als 0,6 für den R.-Q festgestellt, so würde dieser für sich allein eine Zuckerbildung aus Fett zwingend beweisen!

Nur ist leider die unumgängliche Voraussetzung für eine derartige Beweisführung zur Zeit nicht verwirklicht: Es müsste der verbrauchte Sauerstoff — ebenso wie das für die gebildete CO_2 seit Langem möglich ist — bis auf mindestens 1 pCt. genau bestimmt werden. Das ist aber namentlich für längere Zeiträume, für grössere Respirationskammern, weder bei dem Jaquet'schen noch dem älteren Reignault-Reiset'schen Princip vorläufig auch nur annähernd zu erwarten.

Bei winterschlafenden Murmelthieren sind in längeren Versuchen Quotienten unter 0,5 mehrfach beobachtet. Sie würden sich durch Zuckerbildung aus Fett, die wir gerade hier für sehr wohl möglich halten, gut erklären. Doch stehen dieser Deutung Bedenken hinsichtlich der Analysen und auch gewisse theoretische Einwände entgegen. Man wird die Ergebnisse der Versuche an Winterschläfern zur Zeit noch nicht für eine Zuckerbildung aus Fett als zwingenden Beweis anführen dürfen.

1) Nur dürfte die Nahrung nicht Alkohol oder andere Körper mit niedrigem respiratorischen Quotienten in besonders grossen Mengen enthalten.

2) Man brauchte über Glykogen-, Zucker- und Glykosidvorrath des Körpers dabei gar nichts zu wissen, wäre also aller Einwände von dieser Seite her überhoben!

Literatur.

1. Leo, Respirat. Stoffwechsel beim Diabetes. Ztschr. f. klin. Med. 19. Spplt. 101. 1891. — 2. Nehring und Schmoll, Kohlenhydrate und Gaswechsel des Diabetikers. Ztschr. f. klin. Med. 31. 59. 1897. — 3. Magnus Levy und Falk, Lungengaswechsel des Menschen. Engelmann's Archiv. Spplt. 1899. 314. — 4. Livierato, Schwankungen d. v. Diabetiker ausgeschiedenen Kohlensäure. Arch. f. exp. Path. 25. 141. 1889. — 5. Robin und Binet, Echanges respiratoires dans le diabète glycosurique. Arch. génér. de médecine. 1898. 9. 283. — 6. Pettenkofer u. Voit, Stoffverbrauch bei der Zuckerharnruhr. 21. Biol. 3. 380. 1867. — 7. Naunyn, Diabetes mellitus in Nothnagel. Handbuch. 1898. S. 362. 8. Weintraud, Untersuchungen über den Stoffwechsel im Diabetes mellitus. Bibliothea medica, Cassel 1893. — 9. Pautz, Zur Kenntniss des Stoffwechsels Zuckerruhrkranker. Ztschr. Biol. 32. 1895. — 10. v. Mering, Behandlung des Diabetes im Pentzoldt-Stintzing. 1. Aufl. Abt. III 1. S. 74/75. — 11. Ebstein, Respirat. Gaswechsel bei der Zuckerkrankheit. D. med. Wschr. 1898. No. 7. — 12. Weintraud u. Lawes, Respirat. Stoffwechsel im Diab. mell. Ztschr. f. physiol. Chemie. 19. 603. 1894. — 13. Fritz Voit, Ueber den Stoffwechsel bei Diab. mellitus. Ztschr. f. Biolog. 39. 129 ff. 1892. — 14. Naunyn s. No. 7. — 15. G. Klemperer, Untersuchungen über Stoffw. u. Ernährung in Krankheiten. Ztschr. kl. Med. 16. 550. 1889. S. 596. — 16. Svenson, Stoffwechselversuche an Reconvalescenten. Ztschr. f. klin. Med. 43. 86. 1901. — 17. Senator, Stoffwechsel bei acuter gelber Leberatrophie. Charité Annalen. 23. 330. 1898. — 18. Magnus Levy, Ueber Zuckerbildung aus Eiweiss u. d. R.-Q im Diabetes. Verh. d. Berl. physiol. Ges. 1903/1904. 1. III. 1904. Engelmann's Archiv. — 19. Zuntz und Lehmann, Untersuchungen an 2 hungernden Menschen. Virch. Arch. 131. Spptl. S. 50 u. 91. 1893. — 19. Pflüger, Zuckerbildung aus Eiweiss und Fett. Pflüger's Arch. 103. 1904. — 20. Satta, Acetonbildung im Thierkörper. Hofm. Beiträge. 6. 1. 1904. S. 24.



XI.

Aus der Strassburger medicinischen Klinik. (Director: Prof. Dr. Naunyn.)

Beitrag zum Stoffwechsel Magenkranker.

Von

Dr. med. **Adam Loeb,**

I. Assistenten der Klinik.

Ueber Stoffwechselstörungen bei Magenkranken sind, trotz vieler darauf verwandter Mühe, unsere Kenntnisse bis jetzt nicht allzuweit gediehen. Sieht man ab von den bei Magenkranken sehr häufigen Hungerstoffwechsel und dem toxischen Wirkungen bösartiger Neubildungen des Magens, so ist als specifisch für manche Formen der Magenkrankheiten eigentlich nur die Chlorverminderung und die Aenderung der Reaction im Harne bekannt. — Der folgende Beitrag soll lehren, dass der Chlorverlust durch das Erbrechen noch weitere Störungen des Stoffwechsels zur Folge hat, und das auch schon in der Norm Beziehungen zwischen Magensecretion und Stoffwechsel bestehen.

G. J., 57jähriger Töpfer aus Bliess-Ebersingen, trat am 22. März 1904 in die medicinische Klinik ein. Er litt vor 20 Jahren drei Monate lang an Ischias. Vor 15 Jahren empfand er bei der Arbeit plötzliches Unwohlsein, wurde bewusstlos und entleerte dann durch Erbrechen grosse Mengen klumpig geronnenen Bluts, scheint aber damals nicht länger arbeitsunfähig gewesen zu sein. Seit 7 Jahren leidet er an saurem Aufstossen und nicht näher zu bezeichnenden Schluckbeschwerden; das dauerte bis vor 2 Jahren. Seitdem häufiges, stark saures Erbrechen, besonders 4—5 Stunden nach der Mahlzeit; dabei Uebelkeit und starke Schmerzen im Leib; diese, auch sonst vorhanden, strahlen gelegentlich nach der Wirbelsäule zu aus. Pat. ist in den letzten Jahren körperlich sehr heruntergekommen; da er gemerkt haben will, dass saure und salzige Speisen seine Beschwerden steigern, meidet er sie. Leidet sehr unter seiner Verstopfung.

Die objective Untersuchung ergab einen mittelgrossen, 53,6 kg schweren Mann von gracilem Knochenbau, stark reducirter Muskulatur, sehr geringem Fettpolster. Deutliche Anämie. Hautfarbe gelblich, die Haut warm und trocken, welk, am ganzen Körper in Falten abhebbar. Kein Fieber. Puls regelmässig, zwischen 60 und 70. Keine Arteriosklerose. Beiderseits mehrere, bis bohnengrosse Cervicaldrüsen und mehrere harte, etwas kleinere Axillardrüsen. Augen ohne Besonderheiten. Zunge belegt, deutlicher Foetor ex ore. Rachengebilde normal. Der rechte Patellarreflex ist schwächer als der linke.



Der Thorax ist flach; linke Ober- und Unterschlüsselbeingrube eingesunken und bei tiefer Athmung zurückbleibend; hier Schallverkürzung und verschärftes Athmen; niemals Rasseln; untere Lungengrenzen verschieblich, in der rechten Mammillarlinie auf der 5. Rippe, hinten in der Höhe des 10. Brustwirbeldorns. Sonst an den Lungen nichts Krankhaftes; ebenso am Herzen.

Abdomen im Ganzen und besonders in seiner unteren Hälfte etwas aufgetrieben. Gegend oberhalb des Nabels und nach rechts herüber leicht eingesunken. Leber und Milz nicht als verändert zu erweisen. Palpation und Percussion des rechten Rippenbogens schmerzhaft, ebenso Druck in der Mitte zwischen Nabel und Schwertfortsatz. Plätschergeräusche unterhalb des Nabels. Pylorus an gewöhnlicher Stelle als nicht besonders empfindlicher, runder Körper tastbar.

Urin 1200—1600 ccm von heller Farbe, normalem specifischen Gewicht. Reaction sauer. Minimale Spur Eiweiss, aber keine Cylinder. Sonst o. B.

Die am nächsten Morgen nach Probefrühstück vorgenommene Magenausheberung ergiebt über einen Liter gährenden Mageninhalts mit Speiseresten, die von früheren Mahlzeiten herrühren. Freie HCl (Congo) 63, Phenolphthaleinacidität 75. Mikroskopisch Hefen und Sarcinen, keine Bacillen.

Diagnose: Magenerweiterung in Folge einer alten, vielleicht carcinomatös entarteten Ulcusnarbe am Pylorus.

Therapie: Magenspülungen, Carbolpillen, zunächst Rahmdiät.

28. März: Druckpunkt rechts von der Wirbelsäule, neben dem 1. Lendenwirbel. Pat. spricht den Wunsch aus, ausser der morgendlichen Spülung, nochmals spät Abends ausgewaschen zu werden, da er sonst wegen Gefühl der Völle im Leibe nicht schlafen könne; geschieht.

31. März: Fühlt sich viel wohler. Stuhl erfolgt nur auf Einlauf.

5. April: Zweite Spülung Abends ausgesetzt, da im nüchternen Magen Morgens nur noch wenig Inhalt: freie HCl und reichlich Sarcinen. Urin heute alkalisch gefunden. Frühere Versuche den Magen mit Brausepulver aufzublähen, misslangen, da Pat. die Kohlensäure nicht bei sich behielt: Die Capacität des Magens wurde zu 3400 ccm bestimmt; wenigstens konnte soviel aus dem durch Eingiessen von Wasser angefüllten Magen wieder herausgehebert werden. Die untere Grenze des Magens wurde durch die bei Röntgendurchstrahlung gut sichtbare Quecksilbersonde in der Höhe der Symphyse festgestellt.

8. April: Gestern wurde versucht, die Spülung wegzulassen; in der Nacht Erbrechen. Pat. verlangt und erhält, da er sich bedeutend gebessert fühlt, seine Entlassung. Es wird ihm dringend und wiederholt die Operation (Gastroenterostomie) als einzig mögliche Hülfe empfohlen, aber vorläufig verweigert.

Aber schon am 26. April kommt Pat. wieder herein; er hat sich einen Magenschlauch gekauft und sich mehrmals täglich, so oft er Beschwerden — meistens Spannung — hatte, ausgespült, fühlt sich aber sehr elend und ist jetzt zur Operation bereit.

Eine Aenderung des Allgemeinzustandes ist nicht erkennbar.

27. April: Nüchterner Magen enthält reichlichen Inhalt, der versehentlich weggeschüttet wird. Nach Spülung Probefrühstück: Keine freie HCl; Gesammtacidität 20. Fermente vermindert. Mikroskopisch spärliche Hefen, aber keine Sarcinen.

Am Abend vorher durch Aderlass gewonnenes Blut ergiebt durch Defibriniren und Centrifugiren ein chylös aussehendes Serum, dessen Gefrierpunkt $\delta = -0{,}625$, dessen Leitfähigkeit $\lambda_{25} = 107{,}5 \times 10^{-4}$ und dessen NaCl-Gehalt 0,41—0,42 pCt. (Doppelbestimmung) beträgt[1]). Eiweissgehalt nach Hoppe-Seyler 8,2 pCt. refractometrisch 9 pCt.

1) Diese Bestimmungen wurden im Verlaufe einer grösseren Untersuchungsreihe vorgenommen. Wegen des abnorm niedrigen NaCl-Gehalts wurde noch eine dritte



30. April: Pat. hat trotz Magenspülung noch reichliches Erbrechen; in diesem und im nüchtern Ausgeheberten wieder Sarcinen. Meist geringe Congobläuung; einmal wird der HCl-Gehalt zu 0,7 pM. titrirt.

Da der stets reichliche Urin sehr arm an Chloriden ist, durch die nicht zu umgehenden Spülungen und das Erbrechen dem Körper reichlich Cl entzogen wird, überdies die Serumanalyse die Chlorverarmung beweist, erschien uns die Indication von Gluzinski, v. Korczynski und Jaworski[1]) zur parenteralen NaCl-Zufuhr gegeben; der Kranke erhielt deshalb subcutan 700—750 ccm Ringer'sche Lösung (NaCl 8,0; $CaCl_2$ 0,1; KCl 0,075; $NaHCO_3$ 0,1; Aq. 1000).

Am 4. Mai wurde der Pat. nach der chirurg. Klinik verlegt; am 7. sollte die Operation stattfinden. In der Nacht vom 6. auf den 7. klagt Pat. um 3 Uhr plötzlich über furchtbare, kaum auszuhaltende Schmerzen, jammert und stöhnt 2 Stunden lang, bis die beruhigende Wirkung der verabreichten Opiate eingetreten ist. Morgens wird dann durch Herrn Prof. Madelung in Aethernarkose laparotomirt. Beim Hervorziehen des Magens erblickt man in der Gegend des Pylorus einige Tropfen Mageninhalt; am verdickten Pylorus constatirt man eine stecknadelkopfgrosse, wie mit einem Locheisen ausgestanzte Oeffnung mit weisslich verfärbtem Hofe. Die Perforation wird vernäht und Netz darüber gelagert; Vornahme der Gastroenterostomie und Enteroanastomose der beiden Schenkel der Darmschlinge.

Am 25. Mai nach normalem Wundverlauf nach der med. Klinik zurückverlegt. Pat. erzählt, er habe nach der Operation, zuletzt am 12., mehrfach gebrochen; jetzt sei er fast beschwerdefrei. Urin ist jetzt dauernd sauer.

Am 31. Mai, Abends 8 Uhr Blut durch Aderlass entleert; Serum sieht wieder stark chylös aus, klärt sich beim Schütteln mit Aether.

$\delta = -0{,}61^0$, $\lambda_{25} = 119{,}1 \times 10^{-4}$, NaCl = 0,585 pCt.; Eiweiss 7,8 pCt. (refractometrisch).

2. Juni: Ausheberung des nüchternen Magens ergiebt 130—150 ccm einer grünen Flüssigkeit mit starkem Bodensatz, der reichlich Muskelreste, Sarcine und Amylumkörner enthält. Congo - HCl = 10, Gesammtacidität 22, keine Milchsäure; Fermente vorhanden. Kein Zucker; keine Verfärbung auf Jodzusatz.

Probefrühstück, nach 50 Minten ausgehebert, ergiebt etwa 400 ccm gut verdauten Inhalts. Congo-HCl = 36, Gesammtacidität 57. Fermente vorhanden, keine Milchsäure. Trommer'sche Reaction, Jodprobe mahagonibraun.

Am 4. Juni nach Hause entlassen.

Am 23. Juli zeigt sich Pat., der von Herrn Prof. Madelung in dem Unterelsässischen Aerzteverein vorgestellt wird, bei uns. Es geht ihm recht gut; gelegentlich muss er sich noch den Magen auswaschen, da er wahllos alles durcheinander isst; so hat er vor mehreren Tagen ein Pfund Kirschen mit Kernen gegessen, „um zu sehen, was er jetzt vertragen könne". Es gelingt mehrere Kerne durch Spülung zu entfernen, die meisten werden aber nicht entleert, da die Sonde sich mehrfach verstopft. Das Aussehen des Pat. ist besser und frischer, aber immer noch etwas kachektisch zu nennen, die Drüsenschwellungen sind aber kleiner. Das Körpergewicht hat nicht zugenommen (55 kg).

Ueber Chlor-, Stickstoff- und Ammoniakstoffwechsel stellte ich folgende Untersuchungen[2]) an:

Cl-Analyse, wieder nach Koranyi vorgenommen; ihr Werth lag in der Mitte zwischen obigen Zahlen.

1) Gluzinski, Berl. klin. Woch. 1888. 52. — v. Korczynski und Jaworski, D. Arch. f. klin. Med. 47.

2) N nach Kjeldahl; NH_3 durch Ueberdestilliren im Vacuum nach Kalkmilchzugabe bei 40° C; NaCl n. Volhard titrirt; immer wurden Doppelanalysen vorgenommen.

28. April: Urin 2000 ccm, alkalisch

NaCl weniger als 0,2
N = 13,52
NH_3 = 0,07

Der Ammoniakstickstoff beträgt also 0,43 pCt. des Gesammtstickstoffs.

Im reichlichen Inhalt des nüchternen Magens weniger als 0,2 NaCl.

29. April: Urin 1680 ccm, alkalisch

NaCl = 0,5
N = 11,5
NH_3 = 0,064 = 0,46 pCt. des Gesammt-N.

Im Erbrochenen vom 29., dem am 30. April früh ausgeheberten Mageninhalt und dem Spülwasser 2,94 NaCl.

30. April: Abends $5^1/_2$ Uhr $^3/_4$ Liter Ringer'sche Lösung subcutan, mit ungefähr 6 g Kochsalz.

Urin von Morgens 8 bis Abends 8 Uhr = Tagurin.
" " Abends 8 " Morgens 8 " = Nachturin.

Tagurin 1060 ccm:	Nachturin 1225 ccm:
NaCl 1,17	NaCl 4,16
NH_3 0,049	NH_3 0,058

Totalausscheidung:

NaCl = 5,33
N = 12,4
NH_3 = 0,107 = 0,71 pCt. des Gesammt-N.

Mageninhalt und Spülwasser vom 1. Mai früh enthalten 1,69 NaCl.

1. Mai: Urin 2200 ccm

NaCl = 2,2.

Nach der Operation:

3. Juni: Urin 2000 ccm sauer

NaCl 5,6
N 10,6
NH_3 0,41 = 3,2 pCt. des Gesammt-N.

Unser Patient hatte also vor der Operation bei etwa normalen N-Werthen eine deutliche Verminderung der NH_3-Ausscheidung. Da wir mit der Möglichkeit rechneten, dass wegen der alkalischen Reaction NH_3 in die Luft gehen könnte, wurden dem Urine sofort geringe Mengen Schwefelsäure zugegeben; das geschah übrigens bei allen späteren NH_3-Bestimmungen ebenfalls, um die wegen der Sommerhitze zu befürchtende Zersetzung zu vermeiden. — Die alkalische Reaction wurde, wo angegeben, an den frischen Theilquanten ermittelt.

Während wir die alkalische Reaction des Urins auf Grund der Arbeit Quincke's[1]) und die Chlorarmuth nach den Untersuchungen von Rosenthal[1]) Sticker, Gluzinski[2]) u. a. erwarten durften, waren wir von der Herabminderung der Ammoniakausscheidung auf etwa ein Zehntel ihres Normalwerthes zunächst sehr überrascht, dachten aber sofort an einen Zusammenhang mit der lang-

1) Correspondenzblatt f. Schweizer Aerzte. 1874.
2) Berliner klin. Wochenschrift. 1887.



dauernden und reichlichen Entleerung des stark sauren Magensaftes nach aussen. Der dadurch an Cl-Jonen verarmende Organismus muss sich jetzt gegen die infolgedessen zunehmende Alkalescenz seiner Säfte schützen; es ist anzunehmen — und geschieht auch —, dass er sich zu diesem Zwecke der gleichen Regulationsvorrichtung bedient, die schon bei der physiologischen vorübergehenden Entziehung von Cl-Jonen, auf der Höhe der Verdauung, benutzt wird: es wird durch die Nieren Alkali vermehrt abgeschieden. (Ueber eine bei Hyperchlorhydrie compensatorisch vermehrte Alkaliausscheidung durch die Verdauungssäfte ist nichts bekannt.) Diese Regulation arbeitet so vorzüglich, dass es bis jetzt weder auf der Höhe der Verdauung noch in Fällen pathologisch gesteigerter HCl-Ausscheidung gelungen ist, die Alkalescenzvermehrung im Blute sicher nachzuweisen (v. Noorden[1]), H. Strauss[2]). Strauss meint, dass ein gewisses Plus von Alkali durch seine Vertheilung über die ganze Säftemasse sich allerdings dem Nachweis entziehen könne; er rechnet aber auch noch mit der Möglichkeit, dass die Leber die Stätte der Alkaliregulirung sein und einen Theil des Alkaliüberschusses in sich aufnehmen könne. — Wenn auch in unserem Falle die directe Ermittelung der Blutalkalescenz unterblieben ist, so möchte ich doch mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit aus dem Ergebnisse der physikalisch-chemischen Serumaanalyse eine vermehrte Serumalkalescenz ableiten: bei den im Wesentlichen normalen Werthen der molecularen und Elektrolytenconcentration und der Verminderung der Cl-Jonen, halte ich es für sehr wahrscheinlich, dass an Stelle dieser nach Ausweis der chemischen Analyse fehlenden Cl-Jonen CO_2-Jonen getreten sind; dass lässt sich nach Bugarsky und Tangl[3]) rechnungsmässig darthun, indem man aus den genannten Werthen die Concentration der Achlorid-Elektrolyse bestimmt: der dabei im vorliegenden Falle erhaltene Werth ist abnorm hoch und beweist nach den beiden Autoren Vermehrung von Na_2CO_3 und seiner Jonen; mit anderen Worten: der Alkaligehalt des Serums ist erhöht.

Bei der zweiten Serumanalyse nach der Operation, zu einer Zeit, wo die Störungen des Cl- und NH_3-Stoffwechsels abgeklungen waren, lagen die Analysenwerthe — von δ wieder abgesehen — im Bereiche der Norm; hier liegt auch nicht mehr die Vermuthung vor, dass die Alkalescenz des Serums erhöht ist.

Sprechen nun Harnalkalescenz und osmotische Serumanalyse in gleicher Weise zu Gunsten einer Alkalinitätszunahme des Organismus, so ist damit die Brücke gebaut zu den bekannten Untersuchungen Stadelmann's und Beckmann's[4]), die nach dem Vorgange Coranda's durch Alkalizufuhr die NH_3-

1) Pathol. d, Stoffwechsels. 1893. S. 246. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 22.

2) Zeitschrift f. klin. Med. 30.

3) Nach Hamburger, Osmot. Druck und Ionenlehre. I. S. 485ff.

4) Nach v. Noorden, S. 49.

Ausscheidung wesentlich, d. h. auf $^1/_2$—$^1/_3$ des Ausgangswerthes, herunterdrücken konnten, wenn auch in unserem Falle die NH_3-Verminderung viel excessiver ist. Tritt man der Strauss'schen Hypothese bei, dass Ort der stärksten Alkalianreicherung und die Stätte, an der über das Schicksal des NH_3 entschieden wird, identisch, nämlich die Leber, ist, so würde durch diese örtliche Coincidenz die Stärke der NH_3-Verminderung ihre Erklärung finden. — Bei einem mit Alkali überfütterten Individuum ist auch damit zu rechnen, dass das Alkali garnicht an die Stätten des Stoffwechsels hingelangt, da es, wie auch Strauss nachgewiesen hat, sehr rasch den Körper wieder verlässt; ist aber der Organismus genöthigt, wegen des Ausfalls von Cl-Jonen seine moleculare Concentration vermittelst CO_2-Jonen aufrecht zu erhalten, wie ich es für unseren Fall annehme, so ist eine innigere Einwirkung des circulirenden Alkalis auf die Zellen zu erwarten.

Nachdem so der erste Fall von Magenerkrankung, dessen Ammoniakausscheidung ich auf Grund der Mittheilungen Schittenhelm's[1]) untersuchte, ein derartig merkwürdiges Ergebniss gezeitigt hatte, ging ich daran, die Abhängigkeit der NH_3-Ausscheidung von der Magensecretion noch weiter zu verfolgen. Um Missverständnissen vorzubeugen, will ich gleich hier bemerken, dass ich mir nicht eine Nachprüfung der Angaben Schittenhelm's zum Ziele setzte, vielmehr, unter Voraussetzung ihrer Richtigkeit den Mechanismus ermitteln wollte, der bei Hyperacidität die NH_3-Ausscheidung in die Höhe treibt, da mir die Argumentation von Schittenhelm eine Lücke aufzuweisen schien. Er deducirt nämlich folgendermaassen: Walter fand, dass per os eingegebene Salzsäure die NH_3-Ausscheidung steigert. „In Analogie mit Walter's Versuchen müsste man annehmen, dass die vom Magen producirte Salzsäure ebenso wie die per os eingenommene auf die Ammoniakproduction von Einfluss ist.“ Diese Parallelsetzung haftet insofern an der Oberfläche, als Schittenhelm garnicht erörtert, dass es sich bei der HCl-Bildung im Magen, zunächst wenigstens, nur um eine Verschiebung von Jonen zu beiden Seiten der Magenwand handelt, dass also die Organalkalescenz um ebenso viel steigen muss, als in den Magen Säure ergossen wird. Was also zunächst für den NH_3-Stoffwechsel von Einfluss ist, ist NH_3 vermindernde Alkaliwirkung; erst wenn der Körper durch Secretion alkalischen oder weniger sauren Urins und durch die Abscheidung der alkalischen Verdauungssäfte seine Alkalescenz regulirt hat, erst dann ist es möglich, dass bei der Resorption von saurem Mageninhalt der von Schittenhelm postulirte Vorgang eintritt. Wenn schliesslich beim Vergleich der Einwirkung des Alkali und der Säure auf die Ammoniakausscheidung die Säure mehr zur Geltung kommt, so erblicke ich den Grund dafür in dem, zumal bei Hyperacidität, auf der Höhe der Ver-

1) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 77.



dauung gesteigerten Alkaliverlust durch den Urin; der an Alkali verarmte Körper wird jetzt mit stärkerer NH_3-Bildung auf die resorbirte HCl antworten.

Dass die Steigerung der Ammoniakausscheidung bei Hyperacidität nicht ausnahmslos statt hat, das lehrten mich 2 Fälle.

Der erste, nicht ad hoc untersuchte, betraf einen wegen Magenbeschwerden zur Begutachtung hereingekommenen Fabrikbeamten, bei dem die klinische Diagnose unter Ausschluss organischer Erkrankung auf nervöse Hyperacidität gestellt wurde; Pat. stand mehrere Tage unter der Adolf Schmidt'schen[1]) Probekost. Die NH_3-Ausscheidung betrug 4 pCt. des Gesammt-N.

Der zweite Fall ist der eines 50jährigen Mannes, der wegen Gastralgien heftigster Art die Klinik aufsuchte. Der nüchterne Magen war stets leer; der Blutnachweis in den Fäces mit der Aloinprobe wurde ohne Erfolg mehrfach versucht. Bei der starken Hyperacidität musste die gleiche Diagnose wie oben gestellt werden. Die Säurewerthe des nach Probefrühstück Ausgeheberten waren:

	21. Juni	24. Juni	6. Juli	18. Juli
Congo-Salzsäure:	69,	48,	53,	52.
Phenolphthalein-Acidität:	89,	65,	79,	75.

Ueber den N- und NH_3-Stoffwechsel soll folgende Tabelle Aufschluss geben:

Datum	Urinmenge	N	NH_3	$(NH_3)N$ in pCt. des Gesammt-N	Bemerkungen
21. Juni	> 720	> 2,18	> 0,07	2,6	Gewöhnliche Kost.
22. „	2200	11,3	0,55	4,0	do.
23. „	1580	10,8	0,38	2,9	do.
24. „	1070	7,73	0,27	2,8	Gewöhnl. Kost, 2 mal Magenspülung.
25. „	1380	9,89	0,30	2,5	Nur 1 Liter Rahm.
26. „	1070	7,34	0,32	3,7	do.
4. Juli	2625	12,5	0,61	4,0	1 Liter Rahm, 3 Zwiebäcke, 2 Teller Brei.

Bei den weiteren Untersuchungen berücksichtigte ich eine Angabe von Camerer[2]), der beim Vergleich des Urins der Mittags- und der Nachmitternachtsstunden in der Nacht ein Ansteigen der relativen Ammoniakausscheidung von 3,7 auf 5,8 pCt., bei Erwachsenen wenigstens, festgestellt hatte. „Eine vollkommen befriedigende Erklärung für diese gesetzmässigen Schwankungen der relativen NH_3-Ausscheidung," schreibt er, „lässt sich vorläufig noch nicht geben. Ob die Nahrungsaufnahme an sich schon Verminderung des relativen NH_3-Werths herbeizuführen im Stande ist oder ob letzterer nur von der Beschaffenheit der eingenommenen Nahrung — — — abhängig ist, welche Rolle dabei die Bereitung der

1) Functionsprüfung des Darms mittelst der Probekost. Wiesbaden 1904.

2) Zeitschr. f. Biologie. 43. S. 13.



Verdauungssäfte spielt, ob schliesslich noch andere Ursachen mit in Betracht kommen, das ist durch die vorhandenen Versuche nicht mit Sicherheit zu entscheiden."

Wenn dem sauren Magensaft in der That eine entscheidende Rolle für den NH_3-Stoffwechsel in den Versuchen Camerer's zufällt, so musste ein in ähnlicher Weise bei einem Hyperaciden angestellter Versuch noch grössere Ausschläge geben. Ich liess zu dem Zwecke den Patienten mit der Hyperacidität, auf den sich obige Tabelle bezieht, am 19. Juli, nachdem er seit dem Abend vorher nichts mehr genossen hatte, Morgens zwischen 7 und 9 Uhr 1 Liter Rahm, 3 Friedrichsdorfer Zwiebäcke, ein Brötchen von 100 g und 2 Teller Brei nehmen. Patient hungert dann bis zum nächsten Morgen 7 Uhr, darf aber nach Belieben Leitungswasser trinken. Der in 8 Stunden-Portionen aufgefangene Urin ergab folgende Verhältnisse:

	Menge	N	NH_3	NH_3 in Procenten
I. 7—3 Uhr	535	3,64	0,123	2,75
II. 3—11 Uhr	1080	4,08	0,141	2,94
III. 11—7 Uhr	1010	3,03	0,247	6,60
Totalausscheidung	2625	10,75	0,511	3,92
IV. 7—3 Uhr	220	2,16	0,136	5,20

Es ist also in Periode I und II eine Verminderung der NH_3-Ausscheidung unverkennbar, während Periode III, in der die Verdauungsprocesse sicher abgelaufen sind, den erhöhten Werth von 6,6 pCt. aufweist. Ich nehme also im Gegensatz zu Schittenhelm an, dass in der Periode I die Absonderung des stark sauren Magensafts zur NH_3-Verminderung führt. Den erhöhten Werth der Periode III erkläre ich mir mit Schittenhelm als Wirkung der aus dem Darm zurückresorbirten Säure. Wegen der Zahlen der Perioden II und IV vermuthe ich eine Postposition der Ammoniakausscheidung. Um den schon von Camerer vermutheten Einfluss von Tageszeit, Schlaf u. s. w. auszuschalten, versuchte ich, diese Factoren in anderer Richtung wirken zu lassen, indem ich bei der Wiederholung des Versuchs die Hungerperiode Abends 8 Uhr beginnen liess; der Hunger dauerte bis zum nächsten Abend $7^1/_2$ Uhr. Die 8-stündigen Perioden beginnen Nachts um 11 Uhr.

I 4,55 pCt., II 5,44 pCt., III 4,77 pCt., IV 4,29 pCt.

Auch hier sieht man wieder, wenn auch viel weniger ausgesprochen als im ersten Versuch, dass die NH_3-Ausscheidung in den den Mahlzeiten folgenden Stunden die geringsten Werthe aufweist.

Zu einer Art Gegenprobe wählte ich mir einen 54jährigen Mann mit inoperabelem Magenkrebs und trotz noch leidlichem Ernährungszustand

und vorgenommener Gastroenterostomie markanter Kachexie aus. Keine freie HCl, Gesammtacidität 10—20. Die am Tage vor Eintritt in den Versuch vorgenommene Auswerthung der auf das NH_3 entfallenden N-Quote ergab bei einem Gesammt-N von 8,5 g 7,3 pCt.

Am 3. August Mittags 12 Uhr Mahlzeit aus Bouillon, Fleisch, Kartoffelpurée und Weisswein bestehend. Von da an 24stündige Abstinenz bei freigestellter Wasseraufnahme. Von 12 Uhr ab 8stündige Perioden.

	Menge	N	NH_3	NH_3 in Procenten
I.	1300	5,4	0,50	7,58
II.	1760	4,1	0,30	6,03
III.	1430	5,4	0,35	5,37
Totalausscheidung	4490	14,9	1,15	6,30

Patient schied also in der Periode der Nahrungsaufnahme am meisten NH_3 — absolut und relativ — aus. Dieses Ergebniss hatte ich aus folgender Ueberlegung erwartet: Die Säurebildung im Magen ist hochgradig eingeschränkt oder aufgehoben, dagegen wird Patient auf Nahrungszufuhr wegen der abnormen Verbindung des Magens mit dem Darm frühzeitig seine anderen Verdauungssäfte secerniren und so an Alkali zunächst ärmer werden, und dies wird in der NH_3-Vermehrung zum Ausdruck kommen.

Ich versuchte ferner bei Tabikern mit Magenkrisen, die bei andauerndem Erbrechen hyperaciden Mageninhalts Tage lang keine Nahrung zu sich nahmen, die relative NH_3-Menge zu bestimmen; ich erwartete zunächst, dass sie wegen der grossen HCl-Verluste vermindert sein müsste, fand sie aber in einem Falle zu 3,6—4,3—5,6 und 5,1 pCt., in einem zweiten Falle nach 7tägigem Erbrechen zu mehr als 3,1 pCt. Ich glaube aber, dass diese Werthe durch das Concurriren zweier in entgegengesetzter Richtung wirkender Einflüsse, der Säureverarmung und des Hungers, ihre Erklärung finden.

Da im Vorstehenden eine Abhängigkeit der Ammoniakausscheidung von dem Verhalten der Magensalzsäure dargethan und da gezeigt ist, dass in einem Falle, in dem grössere Mengen Salzsäure nach aussen ergossen wurden, die Ammoniakausscheidung auf 10—20 pCt. des Durchschnittswerthes heruntergeht, erscheint es statthaft, auch für normale Verhältnisse anzunehmen, dass ein Theil des im Urin ausgeschiedenen Ammoniaks deshalb der Harnstoffsynthese entgangen ist, weil er in der oben besprochenen Weise zur Regulirung der durch die Resorption der Magensalzsäure gestörten Körperalkalescenz in Anspruch genommen wurde.

Was nun die Chlorverarmung des Organismus im Falle G. J.



anlangt, die bei derartigen Kranken von vielen Autoren (z. B. v. Noorden, Kaufmann[1]), v. Korczynski und Jaworski) vorausgesetzt wird, für die ich aber directe analytische Belege nicht auffinden konnte, so ist zunächst zu bemerken, dass ein Hungernder wie Succi (nach v. Noorden p. 171) sich im Zustande der Cl-Sättigung befindet, da er zugeführtes Kochsalz prompt wieder ausscheidet. Gluzinski[2]) fand nun in einem dem unsrigen ähnlichen Falle, dass rectale und subcutane NaCl-Zufuhr zur Kochsalzretention führte; ich selber fand bei einem meiner Tabiker mit Tage lang dauernden gastrischen Krisen und starkem Cl-Verlust nach Einführung von 5,6 g NaCl (subcutan als Ringer'sche Lösung) zu Mittag bis 3 Uhr Nachts nur 0,52 NaCl im Harn wieder, während ein gesunder Organismus sich nach Falck[3]) in 3—8 Stunden seines NaCl-Ueberschusses entledigt. Bei unserem Falle besteht nun die paradox erscheinende Thatsache, dass trotz des nachgewiesenen Chlormangels sehr bald — etwa 2 Stunden nach der Infusion — schon nennenswerthe Mengen NaCl durch den Urin abgegeben werden, und dass nach 15 Stunden fast die gesammte zugeführte Kochsalzmenge den Körper wieder verlassen hat. Eine sichere Erklärung für dieses Verhalten kann ich nicht geben, ich glaube aber, dass dabei die Circulationsverhältnisse in der Niere eine Berücksichtigung finden müssen: bei genügender Herzkraft und grösserer Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in den Nierengefässen wird ein reichlicherer, hellerer und kochsalzreicherer Harn ausgeschieden als bei daniederliegender Herzkraft. Dazu bemerke ich, dass im Falle G. J. ein sehr reichlicher, strohgelber, dünner Urin, bei dem Tabiker sehr wenig ganz concentrirter Urin ausgeschieden wurde.

Zum Schluss noch ein Wort über die von v. Korczynski und Jaworski[4]) wie auch von Kaufmann[5]) als Folge der Cl-Verarmung hingestellte Tetanie: bei unserem Patienten war zu keiner Zeit etwas von Tetanie nachzuweisen, woraus mir der Rückschluss gerechtfertigt erscheint, dass, wenn in einem Falle hochgradiger Chlorverarmung die Tetanie dauernd fehlen kann, man höchstens davon reden darf — wie es auch Kaufmann an einer Stelle thut —, dass die Chlorarmuth zu den Krämpfen disponirt. Damit tritt die zuerst von Gerhardt[6]) und besonders meinem Vater[7]), später dann von Albu[8]) vertretene Autointoxicationstheorie von Neuem in den Vordergrund, umsomehr als, wenn auch selten, die Tetanie

1) D. Arch. f. klin. Med. 73.
2) l. c.
3) Virchow's Archiv. 56.
4) l. c.
5) l. c.
6) Berl. klin. Woch. 1886.
7) D. Arch. f. klin. Med. 46.
8) Arch. f. Verdauungskrankheiten. 4.

bei nicht hyperacidem Magen vorkommen kann [Riegel[1])]. Der Einwand von v. Korczynski und Jaworski, dass sie bei Prüfung mit Jodkali in Tetaniefällen fehlende Resorptionsfähigkeit der Magenwand gefunden hätten, ist nicht schwerwiegend, da bei krankhafter Hypersecretion von HCl ein Halogen mir ein schlechter Prüfstein für die Resorption zu sein scheint.

1) Erkrankungen des Magens. 1903.

XII.

Aus der medic. Universitätsklinik (Director: Prof. Dr. Naunyn) und dem Institut für Hygiene und Bakteriologie (Director: Prof. Dr. Forster) zu Strassburg i. E.

Ueber die Herkunft von Fettsäurenadeln in Dittrich'schen Pfröpfen und den Nachweis von fettzersetzenden Mikroben.

Von

Dr. **Georg Schwartz**, Assistenten der Klinik,

und

Dr. **Heinrich Kayser**, früherem I. Assistenten des Instit., jetzigem Assistenzarzt I.-R. 172, commandirt zum Institut. (Assistent an der Klinik von Herbst 1902 bis Herbst 1903).

Nachdem Dittrich (1) im Jahre 1850 eine makroskopische Beschreibung von heftig stinkenden Pfröpfen, die er bei Lungenbrand in den kleinsten Bronchien fand, gegeben hatte, unterzog sie Traube (2) einer genaueren mikroskopischen Untersuchung. Er fand als wichtigsten Bestandtheil derselben Fettsäurenadeln und unterscheidet vier Stadien in der Entwicklung der Dittrich'schen Pfröpfe: im ersten sind sie weiss und enthalten grösstentheils Eiterkörperchen, im zweiten sind sie schmutziggrau und führen zahlreiche Partikel eines von grösseren Fetttropfen durchsetzten Detritus, im dritten sind ausserdem zerstreute kurze feine Nadeln zu sehen, im vierten endlich zeigen sie lange, dicke, zu Bündeln vereinigte Nadeln und grosse Fetttropfen. Die Dittrich'schen Pfröpfe sind hirsekorn- bis bohnengross, von glatter Oberfläche und breiigweicher Consistenz; sie kommen im Sputum der putriden Bronchitis und der Lungengangrän vor.

Dass Fettsäuren aus Fett im lebenden Gewebe entstehen können, ist schon lange bekannt. Virchow (3) hat als einer der ersten Fettsäurenadeln in brandigen Lungen und in Lipomen, die sich in regressiver Metamorphose befanden, gesehen. Langerhans (4) hat den Nachweis geführt, dass bei der multiplen Fettgewebsnekrose zuerst eine Zersetzung des in den Zellen enthaltenen neutralen Fettes auftritt mit Liegenbleiben der festen Fettsäure als Krystallnadeln. Das Auftreten von Fettsäurenadeln im putriden Sputum wird allgemein auf Zersetzungsvorgänge zurückgeführt, die bei der Stagnation des fetthaltigen Eiters in den Bronchien Platz greifen.



Die Frage nach der Entstehung des Fettes bei pathologischen Processen wurde früher nach dem Vorgange hauptsächlich Virchow's (5) und v. Voit's (6) dahin beantwortet, dass es von an Ort und Stelle zersetztem Organeiweiss herrühre. Im Anschluss an Untersuchungen Rosenfeld's (7) wird jetzt, nachdem schon früher durch Pflüger (8) die Unrichtigkeit der Voit'schen Angaben bewiesen war, fast allgemein angenommen, dass die Theorie der Entstehung des Fettes aus Eiweiss nicht zurecht besteht, sondern dass das Fett als solches abgelagert werde. Jacobsohn (9) hat gezeigt, dass die fettartigen Substanzen im Sputum an die Gegenwart von Eiterzellen gebunden sind und dass ihre Menge mit zunehmenden Zellreichthum wächst. Er hat durch quantitative Untersuchungen verschiedener Sputa festgestellt, dass die fettreichsten Sputa bei Phthise, putrider Bronchitis, perforirtem Empyem gefunden werden und dass die Sputa bei chronischer Bronchitis, Pneumonie, Lungenödem fettarm sind. Ein Unterschied zwischen phthisischem und fötidem Sputum wieder betrifft den Lecithingehalt, der bei ersterem zusammen mit Cholestearin bis 24,07 pCt. ausmacht, während bei fötidem Sputum viel mehr Fett und Fettsäuren vorhanden sind, was man u. E. wohl auf Zersetzung des Lecithins zurückführen könnte. Im Anschluss an Untersuchungen über Autolyse hat Fr. Müller (10) zuerst die Vorstellung ausgesprochen, dass hier Fett aus Lecithin entstehe. Auch Baer (11) fand bei Untersuchungen über Leberautolyse Zersetzungen des Lecithins in Fett. Bossart (12) nimmt nach Resultaten, die er bei der Untersuchung von Neoplasmen erhalten hat, an, dass das in verkästen Tumoren reichlich enthaltene Fett aus Lecithin entstanden sei, welches noch nicht verkäste Neoplasmen in grosser Menge enthalten. Lecithin kommt bekanntlich in fast allen thierischen Säften und Zellen vor, besonders reichlich findet es sich unter Anderem auch im Eiter.

Ueber mikrobielle Ursachen von Fettsäurebildung zunächst aus Fett, auch ausserhalb des lebenden Organismus, ist schon viel bekannt. Abgesehen von Schimmelpilzen: Penicillium, Aspergillus (Camus [13] und Gerard [14]), sowie Mucorarten (Laxa [15]), Sprosspilze (Biffen [16] und Reinmann [17]), gehören hierher eine grosse Zahl von Spaltpilzen. Die Angaben verschiedener Autoren über das Fettzersetzungsvermögen ein und desselben Mikroorganismus sind oft ungleich, so z. B. beim B. subtilis, B. coli, B. lactis aerogenes, B. typhi u. a. m. (Escherisch [18], Eijkmann [19], Sommaruga [20]). Dies mag an der Verschiedenheit der verwandten Fette, oder Versuchsanordnung (-dauer) liegen, vielleicht ist aber auch das Fettspaltungsvermögen keine constante Eigenschaft. Uebereinstimmend werden B. pyocyaneus und B. fluorescens liquefaciens als energische Fettspalter genannt (Sommaruga, Eijkmann, Schreiber [21], Reinmann), und in unwidersprochener Weise M. tetragenus, sowie ein gelber Staphylococcus (Sommaruga, Eijkmann); weniger interessiren B. prodigiosus, B. indicus, B. ruber (Eijkmann).



Ein Erdbacterium (Rubners [22]) erwies sich als enorm wirksam gegenüber Mandelöl.

Ob es sich um eine Enzymwirkung dreht, ist bisher nicht sicher festgestellt. Laxa's Presssäfte waren wirksam aber nicht keimfrei. Eijkmann nimmt bei seinen Fettspaltern (Bakterien und Mikrokokken) eine Enzymwirkung an, weil die Lipase durch eine Agarschicht hindurch auf Rindertalg wirke, wenn man über Fettagarplatten (s. u.) Strichculturen anlegte. Ob diese Art der Fernwirkung als ein einwandfreier Beweis der „Lipase" angesehen werden kann, erscheint fraglich. Reinmann's Versuche (an Butter) sprechen mehr gegen als für ein Enzym und K. Schreiber äussert sich auf Grund seiner Erfahrungen mit abgetöteten Culturen (Thymol) dahin, dass die Fettzersetzung an die Lebensthätigkeit der Mikroorganismen gebunden sei. Rubner nimmt an, dass die Fettkügelchen zum Theil von den Mikroorganismen in sich aufgenommen, zum Theil aber nur an der Oberfläche besiedelt und dann verändert werden.

An der Hand eines Falles der hiesigen medicinischen Klinik — 41jähriger Mann mit putrider Bronchitis, Ausgang in Lungengangrän — haben wir es nun unternommen, der Ursache des Auftretens der bekannten Dittrich-schen Pfröpfe bei putriden Lungenprocessen nachzugehen, und dann mit den aus den Dittrich'schen Pfröpfen unseres Falles gefundenen fettzersetzenden Mikroorganismen eine Anzahl Versuche gemacht, welche Details der Biologie galten, auch der Enzymfrage.

Im Hinblick auf den Umstand, dass Fettsäuren aus Lecithin entstehen können, und auf die Thatsache, dass im fötiden Sputum der sonst bei eitrigen Sputen reichliche Lecithingehalt zu Gunsten der Fettsäuren vermindert ist, stellten wir ferner Untersuchungen darüber an, ob unsere fettspaltenden Mikroben im Stande wären, auch Lecithin in erheblichem Maasse zu zerlegen.

Die bakteriologischen Methoden, welche man zur Feststellung fettspaltender Eigenschaften bisher verwandt hat, sind sehr verschieden. Auf reinem Fett kommen Bakterien nicht fort (C. Fränkel [23] und Sommaruga); sie halten sich, soweit man bisher weiss, darin höchstens gegen 14 Tage lebensfähig (Kurpjuweit [24]). Man hat deshalb Fett-Nährstoffgemische hergestellt. Sommaruga legt Strichculturen auf 2 proc. Olivenöl- oder Rinderfett-Gelatine oder -Agar an und controlirt die Säurebildung, Ritsert (25) setzt Schweinefett, Biffen Cocosfett zum Nährboden. Laxa züchtet auf Butter oder Käse, Reinmann bedient sich einer Butter, die von Sterilrahm stammt, das Milchfett hat Escherich herangezogen. Rubner und Schreiber stellen ein Gemisch her aus 6,0 g Oleum Amygdalar. dulc., 194,0 g 1 procentigem Pepton-Kochsalzwasser und 1,0 g Calcium carbonicum. Behufs reichlicher O-Zufuhr werden die geimpften Kölbchen täglich geschüttelt; sie bleiben meist gegen 6 Wochen stehen. Nach Rubner und Schreiber's Erfahrung



ist die Fettzersetzung durch Bakterien eine besonders reichliche, wenn für Neutralisirung der entstandenen Fettsäuren gesorgt ist. Nur den Schimmelpilzen scheinen die gebildeten Säuren nichts zu schaden. — Aber selbst bei Anwendung aller Vorsichtsmaassregeln kommt bisweilen frühes Absterben der eingebrachten Mikroben vor.

Ein einfaches, zu Vorversuchen recht taugliches Verfahren stammt von Eijkmann. Auf dem Boden einer Petrischale lässt man sterilen Rindertalg in dünner Schicht erstarren; über diese Fettschicht werden Agarplatten gegossen. Dem nicht über 40° C. heissen flüssigen Agarnährboden mischt man das Untersuchungsmaterial bei. Die Platten kommen in 37° C. Colonien fettspaltender Mikroorganismen verändern nun in etwa 3 Tagen das unterliegende Fett derart, dass es „weisser und undurchsichtiger wird, dazu feucht und brüchig". Es handelt sich um Verseifungsprocesse nach Fettsäurebildung.

Auch anaerobe Züchtung versucht Eijkmann auf diese Art in Wasserstoffathmosphäre; die Fettspaltung soll dann ebensogut vor sich gegangen sein. Schreiber hat an anaeroben Verhältnissen nur spärliche Fettzersetzung constatiren können, und Reinmann sah ohne Luftzufuhr keine wesentlichen Veränderungen am Butterfett.

Nach fettzersetzenden Mikroben ist in Dittrich'schen Pfröpfen bisher nicht gesucht worden. Doch hat man die mannigfachsten Mikroorganismen darin, und im fötiden Sputum überhaupt gefunden (Kerschensteiner [26], Leyden und Jaffé [28] u. a.): Leptothrixarten, Oidium albicans (Rosenstein [29]), Actinomyceten (Canali [30]), verschiedene Mikrokokken, coliartige Stäbchen, die „kurzen Bacillen" (Lumnitzers[31]), und eine Zahl streng anaerober Kokken und Bacillen. Wie bei allen putriden Processen wird besonders letzteren eine wichtige Rolle auch in der Entwicklung der Dittrich'schen Pfröpfe zugeschrieben. Leyden und Jaffé berichten ausserdem von spiraligen Pilzen. Neben Staphylokokken und Anaerobiern sind uns besonders die coliartigen Stäbchen aufgefallen.

Wir wählten zur Untersuchung zunächst neben gewöhnlichen Gelatine- und Agarplatten die Eijkmann'schen Rinderfettplatten und darnach das Rubner'sche Verfahren zu quantitativen Bestimmungen.

Eine Anzahl ca. linsengrosser Dittrich'scher Pfröpfe aus Sputum, das eben in sterile Petrischalen gehustet war, wurde nach Koch-Kitasato abgespült und (unter Zerreiben) von je einem oder 2 Pfröpfen 3 Fettagarplatten gegossen. Durchschnittlich gingen pro Pfropf 1 bis 2 fettverändernde Colonien auf. Dieselben erwiesen sich nach Prüfung sämmtlicher in Betracht kommender Eigenschaften als Staphylococcus pyogenes albus. Dasselbe Resultat ergab sich bei 4 weiteren Untersuchungsserien an anderen Tagen. — Die erste Veränderung des Rindertalges war bereits nach 48stündigem Brutschrankaufenthalt (37° C.) sichtbar.

Auf Gelatineplatten mit D.-Pfröpfen wuchsen zumeist weisse Staphylokokken, daneben nicht verflüssigende Stäbchen aus der Coligruppe, welch letztere auf Fettagar keine Veränderung erzeugten.

Fettagarplatten mit eitrigen, aber keine D.-Pröpfe enthaltenden Sputumballen ergaben keine fettzersetzenden Colonien. Zur anaeroben Prüfung haben wir hohe Fettagarröhren (nach dem Eijkmann-schen Fettplattenprincip) mit Dittrich'schen Pfröpfen beschickt. Neben zum Theil gasbildenden, nicht fettspaltenden Colonien entwickelten sich auch hier fettverändernde Ansiedelungen. Es handelte sich um Kokken, die gleichfalls als weisse Staphylokokken identificirt wurden. Die Fetttrübungen etc. waren aber in unsern Röhren nicht so intensiv, wie auf den Platten nach Eijkmann und traten 1—2 Tage später auf. —

Die weitere Prüfung ergab, dass unsere Staphylokokken, auch in grossen Mengen eingespritzt, nicht pathogen auf weisse Mäuse und Meerschweinchen wirkten. Damit ist die aus Erfahrungen geäusserte Ansicht von Sommaruga u. A., dass den Fettspaltern thierpathogene Eigenschaften gemeinsam seien, auch durch uns als irrig erwiesen.

Von zwei Staphylokokkenstämmen der Institutssammlung, die nach der Eijkmann'schen und Rubner'schen Methode Fett spalteten, war nur einer pathogen und zwar für Maus wie Meerschweinchen.

Zur Enzymfrage constatirten wir bei unsern Staphylokokken, gleich wie Eijkmann bei andern Mikroben die Fernwirkung auf den Rindertalg der Fettagarplatte, wenn über der etwa 4 mm dicken Agarschicht Strichculturen angelegt wurden.

Andererseits ist es uns nicht gelungen, mittels keimfreien Bouilloncultur-Chamberlandfiltrates die geringste Fettveränderung zu erzielen; das Alter war bis zu sieben Wochen.

Ebenso vermochten wir keine Wirkung mit unsern abgetödteten Staphylokokken auf Fett auszuüben. Sechs Wochen alte Bouillonkölbchen waren bis zur Abtödtung der Staphylokokken bei 55° Cels. gehalten worden. Nach den letzteren beiden Ergebnissen können wir wie Schreiber sagen: Die Fettzersetzung durch unsere Staphylokokken ist an die Lebensthätigkeit dieser Mikroben gebunden.

Möglicherweise wird nur bei Anwesenheit von Fett eine „Lipase" (nach Eijkmann) gebildet, womit der erste Befund vielleicht erklärt wäre.

Die Haemolysinbildung unserer Staphylokokken fiel äusserst spärlich aus. Wir untersuchten nach Neisser und Wechsberg (32) und verwandten Kaninchenblut. Die Lösungsgrade waren — (1 Tropfen Kaninchenblut auf wechselnde Mengen verschiedentägigen Chamberlandfiltrates, bis 2 ccm aufgefüllt, 2^h in 37° C. und 20^h bei 6° C.) — in maximo:



2,0 ccm Filtrat = Ganz roth
1,0 ccm Filtrat = Grosse Kuppe
Controllröhren = Null.

Das spricht vielleicht mit für den parasitären Charakter unserer Kokken.

Die quantitative Untersuchung an unseren fettspaltenden Staphylokokken und Institutsstaphylokokkenstämmen nahmen wir nach Rubner und Schreiber vor. Die oben beschriebenen und geimpften 3proc. Oelpeptonkochsalzkolben liessen wir 44 bis 60 Tage lang stehen; sie wurden täglich geschüttelt. Nach 10 bis 14 Tagen, in einigen Kolben erst später, veränderte sich das makroskopische Aussehen des Fettes; es bildeten sich kleinere oder grössere Krümel von undurchsichtiger weisser Farbe (zweifellos Kalkseifen), die zuweilen die Grösse einer Pflaume erreichten; in einem Kolben entstand eine zähe Masse am Boden des Gefässes. Steril belassene Kolben blieben ganz unverändert. Die geimpften Staphylokokken konnten nach 20 Tagen in allen Kolben sowohl mikroskopisch als culturell durch Plattenaussaat nachgewiesen werden, nach 44 Tagen culturell nur in etwa der Hälfte der Kolben noch, mikroskopisch in allen; nach 60 Tagen gingen culturell keine Culturen mehr auf, mikroskopisch waren in fast allen Kolben vereinzelte Kokken nachweisbar.

Die Kolben wurden nach der oben angegebenen Frist unter Zusatz von je 100 g entfetteten Seesandes eingedampft, zerrieben, getrocknet und im Soxleht'schen Apparat extrahirt. Durch diese Extraction, die 18 Stunden und nach erneutem Zerreiben der Fettsandmischung weitere 8 Stunden dauerte, wurden die Fette und freien Fettsäuren extrahirt; der Rückstand wurde dann mit dünner Salzsäure angesäuert, wieder eingedampft, getrocknet, zerrieben und wie bei der ersten Extraction im Soxleth'schen Apparat extrahirt; bei der zweiten Extraction wurden die gebundenen Fettsäuren gewonnen. Bezeichnen wir die aus Dittrich'schen Pfröpfen gewonnenen Staphylokokkenstämme mit I, II, III, die Institutsstämme mit IV und V (Staphylococcus pyogenes aureus und albus), so wurden von 6 g Mandelöl 60 Tage nach der Einimpfung (Aufbewahrung bei 37°) erhalten:

	Neutralfett und freie Fettsäuren	Gebundene Fettsäuren	Summa	Fett zerstört
I.	3,9569	0,7493	4,7062	1,2938
II.	3,7090	0,9032	4,6122	1,3878
III.	4,8906	0,1830	5,0736	0,9264
IV.	5,0895	0,4698	6,5593	0,4407
V.	4,6985	0,5698	5,2683	0,7317

Nach 30 Tagen (bei Zimmertemperatur) wurden von 3 g Mandelöl erhalten:



	Neutralfett und freie Fettsäuren	Gebundene Fettsäuren	Summa	Fett zerstört
I.	2,4775	0,1569	2,6344	0,3656
III.	2,4836	0,0589	2.5425	0,4575

In einem Versuch wurden die freien Fettsäuren mit $\frac{N}{10}$ Natronlauge und Phenolphthaleïn als Indicator titrirt; wir rechneten das gesammte Resultat auf Oelsäure um, unter der Annahme, dass das Oel aus einheitlichem Oelsäuretriglycerid bestände; es ergab sich dabei ein Fettspaltungsvermögen von 22,75 pCt., eine Fettverzehrung von 11,25 pCt.

Es wurde also in allen geimpften Kolben Fettspaltung nachgewiesen. In zwei Fällen spalteten unsere Staphylokokken energischer, in einem Fall weniger stark als die Institutsstämme. Die bei Zimmertemperatur aufbewahrten Proben hatten weniger Fett zersetzt als die bei 37° aufbewahrten. Bei allen Versuchen trat neben der Spaltung auch Zerstörung des Fettes auf; es steht dies im Einklang mit Rubner's und Schreiber's Resultaten, die für alle von ihnen untersuchten fettspaltenden Mikroorganismen Fettzerstörung (oder Fettverzehrung) gefunden haben.

Zur Untersuchung des Lecithinspaltungsvermögens unserer Staphylokokken stellten wir uns nach dem Princip der Rubner-Schreiber'schen Fettpeptonkochsalzkolben Lecithinpeptonkochsalzkolben her. Es wurden ca. 11½ g Lecithin, das von Herrn Collegen J. Baer nach der Bergell'schen Methode aus Pferdeleber dargestellt worden war, in 460 ccm 1proc. Peptonkochsalzlösung gelöst; das Ganze wurde in 4 Kolben gleichmässig vertheilt, so dass auf jeden Kolben ca. 2,8 g Lecithin kamen, jedem Kolben wurde ½ g Calciumcarbonat zugesetzt. Nachdem die Kolben zwecks Sterilisation an 4 aufeinanderfolgenden Tagen je 2 Stunden auf etwas über 60° erhitzt waren, wurde ein Kolben mit einer 48stündigen Bouilloncultur eines aus Dittrich'schen Pfröpfen gewonnenen Staphylococcus albus geimpft, ein anderer mit einer 48stündigen Bouilloncultur eines Staphylococcus pyogenes albus aus der Sammlung des bakteriol. Institutes; zwei Kolben wurden steril belassen. Wir liessen die Kolben 31 Tage bei Zimmertemperatur stehen; sie wurden täglich gut durchgeschüttelt. Aus dem mit Staphylococcus pyogenes albus aus Sammlung geimpften Kolben wuchsen bei Plattenaussaat auf Agar-Agar am 10. Tage nach der Impfung reichliche, am 31. Tage vereinzelte Colonien von Staphylococcus albus; die 3 anderen Kolben erwiesen sich beide Male als steril.

Nach 31 Tagen wurden die Kolben mit der 10fachen Menge Alkohol absolut. — Aether wasserfrei (zu gleichen Theilen) aufgenommen; nach dem Absetzenlassen, Abgiessen und Verdunstenlassen (bei 50° auf dem Sandbade), wurde der Rest nochmals in Alkohol-Aether aufgenommen.



Diese Procedur wurde im Ganzen drei Mal wiederholt. Der letzte Rest wurde schliesslich in Chloroform gelöst und nach dessen Verdunsten getrocknet und gewogen. Der Rückstand der Kolben wurde zur Bestimmung der an den Kalk gebundenen Fettsäuren mit dünner Salzsäure bis zur sauren Reaction versetzt, unter Verrühren mit 25 g entfetteten Seesandes eingedampft, getrocknet, zerrieben und im Soxleht'schen Apparat 18 Stunden und nach nochmaligem Pulverisiren wieder 8 Stunden extrahirt.

Die Resultate waren folgende: wir erhielten

	Lecithin	gebund. Fettsäuren
Aus dem mit Staphylococcus pyog. albus aus Sammlung geimpften Kolben	2,0970	0,3618
Aus dem mit Staphylococcus albus aus Dittr. Pfröpfen geimpften	2,0338	0,3870
Aus den beiden nicht geimpften Kolben	1,8942 1,9284	0,2911 0,3295

Aus diesen Versuchen sehen wir, dass ein wesentlicher Unterschied in der Lecithinzersetzung zwischen den mit Staphylokokken geimpften und steril belassenen Kolben nicht besteht. Die Zersetzung des Lecithins in den 4 Kolben ist wohl auf die zur Sterilisation vorgenommene längere Erhitzung auf 60° zurückzuführen. Jedenfalls ist bakterielle Zersetzung des Lecithins hier nicht erkennbar, auch nicht in dem Kolben, in dem die geimpften Kokken 31 Tage lang lebensfähig geblieben waren. Diese Widerstandsfähigkeit des allgemein als leicht zersetzlich geltenden Lecithins gegenüber Bakterien, die neutrales Fett in nicht unbeträchtlichem Maasse spalten, ist recht bemerkenswerth.

Wir haben also als Ursache des Auftretens von Fettsäurenadeln in Dittrich'schen Pfröpfen einen ziemlich energisch fettspaltenden Staphylococcus albus von parasitärem Charakter gefunden; sein Fettspaltungsvermögen ist dem pathogener Staphylokokken ungefähr gleich. Der Nachweis eines Enzyms ist uns in Bouillonculturen nicht gelungen. Damit der Staphylococcus in fetthaltigen Medien Fettsäure abspalten kann, bedarf er, wie aus unseren Fettplattenversuchen hervorgeht, einer hinreichend langen Einwirkungszeit. Dieses Postulat ist für Sputa nur in den Krankheiten erfüllt, die mit Stagnation der Secrete in den Bronchien einhergehen, also vielfach auch da, wo putride Processe leicht Platz greifen: bei Bronchitis putrida, Gangrän, dann bei Bronchiectasien mit Sitz in den Unterlappen. Es steht also das Auftreten von Fettsäurenadeln mit Putrescenz in keinem ursächlichen Zusammenhang und es werden hierdurch auch die Fälle verständlich, in denen deutliche Fötidität des Sputums besteht, ohne dass Fettsäurenadeln darin nachgewiesen werden können (Traube).



Literatur.

1) Dittrich, Ueber Lungenbrand in Folge von Bronchialerweiterung. Erlangen 1850. — 2) Traube, Ges. Beiträge. Bd. II. — 3) Virchow, Die krankhaften Geschwülste. 1863. — 4) Langerhans, Virch. Arch. 122. — 5) Virchow, Virch. Arch. I. VIII. — 6) v. Voit, Handbuch der Physiologie von Hermann. — 7) Rosenfeld, Ergebnisse der Physiologie. — 8) Pflüger, Pflüger's Arch. 51. — 9) Jacobsohn, Ueber den Fettgehalt des Sputum. I.-D. Berlin 1889. — 10) Fr. Müller, Volkmann'sche Vorträge. 272. — 11) Baer, Congress für innere Med. Wiesbaden 1902. — 12) Bossart, Zur Chemie der Verfettung. I.-D. Basel 1902. — 13) Camus, Cts. rendus. 1897 und 1903. — 14) Gérard, Cts. rend. Ac. Sc. 1897. — 15) Laxa, Arch. f. Hyg. 41. 1901. — 16) Biffen, Ann. of Both. 1899. Citirt nach Cannstein, Ergebn. der Physiol. III. 1904. — 17) Reinmann, Centralbl. f. Bacteriol. u. Path. II. Abth. 6. Bd. — 18) Escherich, Die Darmbakterien des Säuglings. 1886. — 19) Eijkmann, Centralbl f. Bact. Bd. 29. — 20) v. Sommaruga, Zeitschrift f. Hyg. 18. — 21) Schreiber, Arch. f. Hyg. 41. — 22) Rubner, Arch. f. Hyg. 38. — 23) C. Fränkel, Centralbl. f. Bakt. I. 1; 129. — 24) Kurpjuweit, Centralbl. f. Bakt. I. Bd. 33. — 25) Ritsert, I.-D. Bern 1890. — 26) Kerschensteiner, Deut. Arch. f. kl. Med. 75. — 27) Ziemssen, Handbuch der spec. Path. u. Ther. — 28) Leyden und Jaffé, Deut. Arch. II. — 29) Rosenstein, Berl. kl. Wochenschr. 1867. — 30) Canali, cit. nach Hoffmann in Nothnagel's Handbuch. — 31) Lumnitzer, Wien. med. Pr. 1888. — 32) Neisser und Wechsberg, Zeitschrift f. Hyg. und Bakt. 1901. Bd. 36.



XIII.

Aus der Strassburger medic. Klinik (Director: Professor Dr. Naunyn).

Ein operativ behandelter Fall von Pneumonomycosis aspergillina.

Von

Dr. **Georg Schwartz,**

Assistenten der Klinik.

Die meisten der bisher bekannten Fälle von Lungenverschimmelung durch Aspergillus wurden erst bei der Section erkannt. Zu Lebzeiten diagnosticirte Fälle (13 an Zahl) wurden von Fürbringer (1), Rother (2), Falkenheim (3), Osler (4), Popoff (5), Nebelthau (6), Dieulafoy-Chantemesse-Widal (7) [3 Fälle], Rénon (8) [4 Fälle] beschrieben. Von diesen kamen 2 ad exitum, 4 werden als spontan geheilt bezeichnet, die anderen zeigten chronischen mehr weniger gutartigen Verlauf. In Folgendem will ich über einen Fall von Lungenaspergillose aus der hiesigen medicinischen Klinik berichten, der unter dem Bilde eines acuten gangränösen Infarctes verlief und von Herrn Professor Madelung erfolgreich operirt wurde. Die betreffende Kranke, eine 39jährige Frau, hat Herr Professor Madelung ca. 1 Monat nach ihrer Operation im Unterelsässischen Aerzteverein (Sitzung vom 23. Juli 1904) vorgestellt, bei welcher Gelegenheit ich bereits einige kurze Bemerkungen zu dem Falle machen konnte.

Ich lasse jetzt die Krankengeschichte in einiger Kürze folgen und werde im Anschluss daran auf einige interessante Punkte, die sich im Verlauf des Falles ergeben haben, eingehen.

Anamnese: Die 39 Jahre alte Frau M. hatte mit 25 Jahren eine leichte Lungenblutung, von der sie vollständig genas. Seit ihrem 37. Lebensjahre litt sie an starken Menorrhagien, welche sie sehr schwächten. Sie wurde deshalb Ende April 1904 in der hiesigen Frauenklinik curettirt. Es ging ihr anfangs gut, sie stand nach einigen Tagen auf, bekam aber dabei Schüttelfrost und vorübergehend leicht blutigen Auswurf. Nachdem sie sich davon erholt hatte, collabirte sie am 15. Mai plötzlich unter Zeichen von Lungenembolie: heftigster Atemnot, starken Schmerzen am Herz und in der rechten Brust, haemorrhagischem Auswurf. Der anfangs sehr bedrohliche Zustand wurde durch Excitantien gebessert; doch bestanden die Brustschmerzen, die Haemoptoe und seither aufgetretenes Fieber andauernd fort. In diesem Zustand wurde sie am 20. Mai der medicinischen Klinik zugeführt.



Status bei der Aufnahme: Elender Kräftezustand, ziemlich starke Abmagerung, Wangen geröthet, Lippen und Zunge trocken. Die Temperatur beträgt 38,2 in der Achsel. Puls klein und frequent, 140 in der Minute. Atmung oberflächlich und beschleunigt, 40 in der Minute. Schmerzhafter Husten mit ziemlich reichlichem stark blutigem Auswurf, der auch Herzfehlerzellen enthält. Der Brustkorb ist schmal, die rechte untere Brustseite bleibt beim Athemholen etwas zurück.

Die Percussion ergiebt rechts unten vom 4. Intercostalraum an abwärts seitlich und vorne kürzeren Schall, die Auscultation hier pleuritisches Reiben und abgeschwächtes Athmungsgeräusch; rechts hinten unten besteht eine zwei querfingerhohe Dämpfung und abgeschwächtes Athmen; Pectoralfremitus über beiden Dämpfungen leicht abgeschwächt. Ueber dem rechten Oberlappen ist der Schall hinten oben gegen links leicht verkürzt, die Auscultation ergiebt normalen Befund; linke Lunge normal. Am Herzen, dessen Dämpfungsfigur in normalen Grenzen liegt, sind zeitweise über dem unteren Sternalende laute extrapericardiale Reibegeräusche zu hören. Die Herztöne sind dumpf, aber rein, die Herzaction ist regelmässig. Die Abdominalorgane sind normal. Im Urin ist etwas Eiweiss, keine Cylinder, kein Zucker.

Im Verlauf der folgenden 7 Tage bestand unregelmässiges Fieber, Abends meist über 39°. Der Auswurf nahm allmählich an Blutgehalt ab, wurde zuletzt rein eitrig; er enthielt nie Tuberkelbacillen. Dann ging das Fieber langsam herunter, bewegte sich einige Tage um 38° herum, sank am 2. Juni zur Norm.

Am 5. Juni verschlechterte sich wieder das Allgemeinbefinden, es traten fast täglich Fröste und Fiebersteigerungen oft über 39° ein; das Sputum wurde dabei reichlicher und bekam einen leicht fötiden Geruch. Auf der rechten Lunge war jetzt vorn von der 4. Rippe an abwärts intensive Dämpfung, ebenso hinten von Mitte der Scapula an; über den gedämpften Partien waren reichliche Rasselgeräusche, an einigen Stellen Crepitiren zu hören. Das Röntgogramm zeigte im rechten Unterlappen einen Schatten, der an der centralen Partie am intensivsten war.

Seit dem 8. Juni wurden im Sputum mehrere bis linsengrosse Lungenparenchymfetzen, aber keine Mycelien gefunden. Nach wiederholten ergebnisslosen Probepunctionen an den auf Druck schmerzhaftesten Stellen (als solche erwiesen sich der 5. und 6. Intercostalraum etwas hinter der vorderen Axillarlinie), ergab eine am 14. Juni im 6. Intercostalraum vorgenommene Probepunction in einer Tiefe von 8 cm einen Tropfen heftig stinkenden Eiters. Durch langsames Zurückziehen der Canüle wurde dann versucht, den Stichcanal zu inficiren und dadurch den Lungenherd näher an die Oberfläche zu leiten. Nach dieser Leitpunction (Naunyn) gelang es in der That, am 20. Juni hier in einer Tiefe von nicht ganz 3 cm eine halbe Spritze sehr übelriechenden, dicken, gelben Eiters zu aspiriren. Die Kranke wurde nunmehr der chirurgischen Klinik zur Vornahme der Pneumotomie überwiesen. Herrn Professor Madelung spreche ich hier meinen Dank aus für die Erlaubniss, den Fall weiter zu beobachten. Die Operation wurde von Professor Madelung zweizeitig, am 22. und 25. Juni, vorgenommen. Bei der ersten Operation wurden je ein ca. 6 cm langes Stück der 6. und 7. Rippe resecirt und die Pleura blossgelegt; nun vorgenommene Probepunctionen in den durch die Punction vom 20. Juni topisch diagnosticirten Herd ergaben keinen Eiter, doch liess sich aus einer Stichöffnung der Pleura ein 2 cm langer schwarzer, sehr übelriechender Lungenfetzen herausziehen; ich fand in ihm neben elastischen Fasern, Lungenpigment und Haematoïdinkrystallen zahlreiche Fäden, Fruchtköpfchen und Sporen von Aspergillusschimmel. Nach dreitägiger Tamponade wurde die Pleura durch Schnitt eröffnet. Beim Auseinanderziehen der Wundränder kam etwas blutiger Eiter heraus, die eingeführte Kornzange brachte einen kleinapfelgrossen, gangränösen, stinkenden Fetzen zu Tage, der zum grössten Theil aus verschimmeltem Lungengewebe bestand (nähere Beschreibung siehe unten); aus dem Eiter ging auf Agarplatten Staphylococcus aureus in Reincultur auf. Nach Einführung eines dünnen Gummidrains in die Höhle wurde die Wunde mit Jodoformgaze

tamponirt und aseptisch verbunden. Die Kranke hatte dann die ersten Tage nach der 2. Operation starke abendliche Fiebersteigerungen (über 39°), hustete wiederholt kleine nekrotische Lungenfetzen aus, in denen aber weder mikroskopisch noch culturell Aspergillus nachzuweisen war. Im Verlauf der folgenden 14 Tage ging das Fieber langsam herunter, die Kranke bekam Appetit und erholte sich etwas, klagte noch über Schmerzen in der operirten Brustseite; die Wunde verkleinerte sich, auch der Auswurf nahm ab und enthielt keine Lungenfetzen mehr. Seit Ende Juli ist die Patientin fieberfrei, die Wunde hat sich (Anfang August) bis auf eine kleine Fistel geschlossen; Husten und andere Beschwerden sind gering, das Allgemeinbefinden ist ein recht gutes, das Körpergewicht hat zugenommen.

Zwei Tage nach der Operation hatte die Kranke beim Niesen eine bohnengrosse grauschwarze, bröcklige Masse aus dem linken Nasenloch entleert; im Innern der Borke waren mikroskopisch unzählige Sporen und Fruchtköpfchen, dazwischen Mycelfäden von Aspergillusschimmel. Patientin gab nun auf Befragen an, sie habe vor etwas über zwei Monaten an starker Borkenbildung, ähnlicher Art wie die ausgenieste, in den vorderen Abschnitten beider Nasengänge gelitten, sei deshalb ärztlicherseits mit Salben behandelt worden; die Krankheit habe nur wenige Wochen gedauert, seither habe sie keine Beschwerden von Seiten der Nase gehabt, auch keine Borken mehr bemerkt. Die nach der Entleerung der Borke hier vorgenommene Untersuchung der Nasenhöhlen ergab das Bestehen eines leichten Schleimhautkatarrhs, Borken wurden nicht gesehen, die Kranke hat auch späterhin nichts derartiges mehr producirt. Weder mikroskopisch noch culturell konnte im Nasenschleim Aspergillus nachgewiesen werden (ebensowenig im Ohrenschmalz, wie hier noch beiläufig erwähnt sei).

Die genauere Untersuchung des bei der Operation entfernten gangränös stinkenden kleinapfelgrossen Lungenfetzens, ergab, dass er aus grauröthlichen kirschkern- bis kirschgrossen wie schwammig aussehenden Klumpen bestand, die durch fetziges Gewebe, kleinste Bronchien und Gefässe zusammengehalten waren; an einer Seite des Präparates sass ein Stück Pleura fest. Ein solcher Klumpen wurde zur weiteren Untersuchung in Paraffin eingebettet und mit dem Mikrotom geschnitten. Bei mikroskopischer Betrachtung sah man dann, dass das Gewebe fast ausschliesslich aus einem Gewirr von Mycelfäden bestand, stellenweise mit reichlichen Fruchtköpfchen und Sporen von Aspergillusschimmel. Von Lungengewebe waren nach v. Gieson gut färbbar Bronchien und Gefässe, erstere mit Mycelien dicht gefüllt; nur stellenweise sah man noch Andeutung von alveolärer Structur mit schwacher Bindegewebsfärbung; elastische Fasern färbten sich nur vereinzelt und schlecht. In den äusseren Partien des Klumpens und um Bronchien herum waren lappkernige Leukocyten angehäuft. Das nach Gram gefärbte Präparat enthielt eine Unmenge Kokken, z. Th. in Häufchen gelagert, viele in Diploanordnung. Lungenpigment war reichlich und an vielen Stellen vorhanden. — Mit Hämatoxylin wurden die Mycelfäden gut gefärbt; Hyphen, Fruchtköpfchen und Sporen blieben dabei ungefärbt. Mit Methylenblau, Eosin, Gram färbten sich alle Pilzgebilde ziemlich gut.

Die mikroskopische Untersuchung des frischen und eingebetteten Lungenfetzens hatte es wahrscheinlich gemacht, dass es sich um Aspergillus fumigatus handelte; dafür sprachen die Kleinheit und



Glätte der Sporen, die Unverzweigtheit der Sterigmen. Die culturellen und thierexperimentellen Untersuchungen bestätigten diese Annahme. Auf Kartoffel zeigte unser Pilz ein üppiges Wachsthum bei Brutschranktemperatur (ca. 37°), und zwar bildete er am ersten Tage einen rein weissen Rasen, der dann allmählich grün wurde, etwa am vierten Tage ganz grün war; die Farbe wurde dann immer dunkler, nach etwa zehn Tagen an einigen Stellen grau bis grauschwarz, nach etwa fünfzehn Tagen war der ganze Rasen grauschwarz; in noch älteren Culturen wurde die Farbe graubraun bis rothbraun. Einen ähnlichen Farbenwechsel zeigten Culturen auf Bierwürzagar und gewöhnlichem Agar; auf Letzterem war das Wachsthum gering. Gelatine wurde nach wenigen Tagen verflüssigt. Aus den Variationen der Farben der Sporenmassen (von hellgrün bis rothbraun) geht hervor, dass es nicht angängig ist, nach den Farben der Culturen allein wichtige Schlüsse bei der Bestimmung eines Aspergillus zu machen (hierauf hat schon Blumentritt (9) hingewiesen). — Bei der Anlegung von Culturen aus dem Lungenfetzen ergab sich die interessante Thatsache, dass Culturen, die mit frischem Material angelegt wurden, nur schwer angingen, dagegen leicht, wenn das Material eingetrocknet war. Auf ein ähnliches Vorkommniss hat schon Rénon (10) hingewiesen; er fand in einem Fall von primärer aspergillärer Bronchitis membranacea, dass sich der aus frischen Membranen entnommene Aspergillus nur schwer auf den gewöhnlichen Nährboden entwickelt, dagegen sehr gut, wenn er aus eingetrockneten Membranen stammte; Rénon sieht in diesem Verhalten eine Abwehr des lebenden Organismus gegen das weitere Wachsthum des Pilzes.

Der in der Nasenborke gefundene Aspergillus war gleichfalls Asp. fumigatus; er zeigte mikroskopisch und culturell genau dasselbe Verhalten wie der Lungenaspergillus.

Für Kaninchen war unser Aspergillus bei intravenöser Injection einer Sporenaufschwemmung pathogen (Tod nach 2½ Tagen); Leber und Nieren waren von Mycelien und Sporen überschwemmt; in der Leber sassen die Mycelien hauptsächlich im periportalen Gewebe, in ihrem Bereich und der nächsten Umgebung hatten sie beginnende Nekrose des Organparenchyms hervorgerufen (diffuse Trübung, schlechte Färbbarkeit der z. Th. verfallenen Kerne). — Ein intrapleural mit einer Sporenaufschwemmung gespritztes Meerschweinchen starb nach acht Tagen.

Die genauere Durchsicht der in der Literatur beschriebenen Fälle von Lungenaspergillose ergiebt, dass in den meisten Fällen, in denen der Pilz näher specificirt wurde, Aspergillus fumigatus vorlag. In zwei Fällen (Fürbringer, Rother) handelt es sich um Aspergillus niger. In neuester Zeit hat Nakayama (11) einen Fall von Lungenaspergillose mit Aspergillus bronchialis „Blumentritt", einem zuerst von Luksch (12) im Bronchialbaum eines Diabetischen gefundenen und von Blumentritt als neuer Aspergillus (bronchialis n. sp.) bezeichneten Pilz



beschrieben. Seine Culturen machten auf Nährboden genau denselben Farbenwechsel durch als die Aspergillusculturen in unserem Falle. Er steht dem fumigatus am nächsten, ist aber im Gegensatz zu ihm nicht pathogen für Kaninchen und Meerschweinchen; ein anderer Unterschied liegt auch in der verschiedenen Grösse der Sporen (bei bronchialis 3—4,2 μ, bei fumigatus 2 μ).

Es wirft sich nun für unseren Fall vor Allem die Frage auf, ob er zu den primären oder secundären Aspergillusmykosen der Lungen zu rechnen sei. Bekanntlich hielt Virchow alle Schimmelvegetationen in den Lungen als secundäre in primär durch andere Schädigungen nekrotisirtem Gewebe. Von französischen Autoren (Chantemesse, Dieulafoy, Widal, Rénon) wurden zuerst Fälle von primärer Lungenaspergillose beschrieben, die unter dem Bild der chronischen Lungentuberculose verlaufen (maladie de gaveurs de pigeons [Taubenmäster] und maladie de peigneurs de cheveux [Haarkämmer]); sie gaben ihnen den Namen Pseudotuberculosis aspergillina. In Deutschland hat hauptsächlich Saxer (13) die Ansicht vertreten, dass in den meisten der in der Literatur beschriebenen Fälle eine primäre Gewebsschädigung und Nekrose durch die Schimmelansiedlung anzunehmen sei; den Boden zur Ansiedlung scheine in den meisten Fällen ein pneumonischer Process zu liefern und nicht hämorrhagische Infarcte mit Nekrosen wie früher vielfach angenommen wurde; die letzteren seien vielmehr Wirkung der Mykose. Nach Saxer ist von Colla (14) ein Fall von primärer Pseudotuberculosis aspergillina beschrieben worden. Ritter (15) fasst seinen Fall als secundäre Aspergillusverschimmelung auf primärem hämorrhagischen Infarct auf, ebenso Nakayama; Hochheim (16) neigt gleichfalls zu der Annahme eines primären Infarctes, obschon er keinen sicheren Nachweis dafür bringen kann. In unserem Falle ist klinisch Lungeninfarct das primäre gewesen; es ist sicher sehr wahrscheinlich, dass seine Entstehung auf Embolie durch einen in Folge Uteruscürettirung gebildeten und später mobil gewordenen Thrombus zurückzuführen ist. Wie so häufig in solchen Fällen war auch hier der Thrombus, wie sich durch die im weiteren Verlauf eingetretene Gangränescenz des Infarctes ergab, septisch. Wegen der Combination mit Verschimmelung erweist sich die stinkende Gangrän unseres Lungenfetzens nun doch als etwas besonderes. Nach Sticker (17) sind Aspergilluscavernen am Lebenden und an der Leiche im Gegensatz zu gewöhnlichen Gangränhöhlen ausnahmslos geruchlos; Saxer führt zur Begründung seiner Ansicht, dass Gewebsnecrose durch die Aspergillusansiedelung bedingt ist, das Fehlen von gangränösem Gestank dabei an. Unser Fall zeigt, dass sehr wohl stinkende Gangrän neben Aspergillose bestehen kann; es ist also Sticker's Ansicht nicht für alle Fälle zutreffend. Es entwickelten sich übrigens auf den aspergillösen Organen unseres an experimenteller Aspergillose eingegangenen Kaninchens unter intensivem



Fäulnissgeruch ziemlich üppige Aspergilluspilzrasen. In der Literatur war bisher nur in einem Falle von Lungenaspergillose äusserst fötider Geruch beschrieben worden (Falkenheim); der Fall ist jedoch nicht ganz rein, da neben Aspergillus eine grosse Zahl Sporen vom Schmierbrand des Weizens vorhanden waren.

In welcher Phase der dem Infarct folgenden pathologischen Veränderungen in unserem Falle die secundäre Verschimmelung Platz griff, ist klinisch nicht sicher zu bestimmen, zum grossen Theil deshalb, weil im Sputum nie Pilzbestandtheile gefunden wurden. Der recht ausgedehnte Verschimmelungsprocess braucht nicht über einige Tage alt zu sein, wie aus einigen Saxer'schen Thierexperimenten hervorgeht, in denen in kurzer Zeit (36 Stunden) Nekrose grösserer Lungenabschnitte mit sehr reichlicher Verschimmelung auftrat. Da nun fötider Geruch im Sputum unserer Kranken schon 20 Tage vor der Operation bemerklich war, so liegt es näher anzunehmen, dass sich an den Infarct Gangrän anschloss und dass sich dann erst der Aspergillus angesiedelt hat.

Die Infectionsquelle der Lungenaspergillose hier ist unzweifelhaft in der primären Nasenaspergillose zu suchen, die wir aus dem von der Kranken ausgeniesten alten Schimmelpilzconglomerat diagnosticiren konnten. Aspergillose der Nasenhöhlen ist schon mehrmals beschrieben worden, zuerst von Schubert (18) bei einer 75jährigen Frau, dann von Kohn (19); in beiden Fällen handelte es sich um Aspergillus fumigatus. Dunn (20) fand Aspergillus glaucus, Siebenmann (21) den Fumigatus, Deile (22) denselben bei Ozaena. In Kohn's Fall bestand gleichzeitig Lungenaspergillose, die nach seiner Ansicht auf Aspiration von Pilzmassen in die Lungen zurückzuführen sei.

Wie in den meisten sporadischen Fällen ist auch bei unserer Kranken der (hier durch Menorrhagien) geschwächte Körperzustand die Ursache gewesen, dass der fast ubiquitäre Aspergilluspilz sich bei ihr in der Nase ansiedeln konnte.

Auf Mischinfection ist bei Lungenaspergillose (abgesehen von Tuberculose, die in 13 Fällen constatirt wurde) bisher nicht besonders geachtet worden. Falkenheim fand neben Aspergillus Sporen vom Schmierbrand des Weizens, Podak (23) Mikrokokken und Bacillen, im 2. Fall grosse Masse der verschiedensten Mikroorganismen und spärliche Sarcine, Saxer Kokken in Kettenform, Ritter 2 Bacillen, Nakayama die verschiedensten Kokken und Bacillen; in unserem Fall waren mikroskopisch eine Unmenge nach Gram färbbarer Kokken zum Theil in Träubchenform gelagert, viele in Diploanordnung; aus dem Eiter wuchs auf Agarplatten Reincultur von Staphylococcus pyogenes aureus. Dass Schimmelvegetationen im lebenden Organismus mit und ohne gleichzeitige Bakterieneinwirkung ihre deletären Eigenschaften entfalten können, ist durch Saxer's experimentelle Untersuchungen bekannt.

Bemerkenswerth ist die Thatsache, dass es uns nicht möglich war,

aus dem Sputum unserer Kranken die Diagnose auf Verschimmelung zu stellen. In den vor und nach der Operation ausgehusteten Lungenfetzen konnten wir niemals trotz sorgfältiger Untersuchung Pilzbestandtheile weder mikroskopisch noch culturell nachweisen. Diese Schwierigkeit der Diagnosenstellung ist bekannt und ist wohl eine der Hauptursachen, dass die Erkennung der Lungenaspergillose bei Lebzeiten in nur wenigen Fällen möglich war. Nebelthau konnte in seinem Falle Aspergillus in ausgehusteten Lungenfetzen nur an 3 Tagen nachweisen, während ihm noch an 11 anderen Tagen Lungenfetzen zur Untersuchung vorlagen. Er vermuthet, dass die Pilzfäden zuweilen im Sputum rasch einem Einschmelzungsprocess erliegen, ähnlich wie die elastischen Fasern in manchen Fällen von Lungengangrän; näher liegt die Annahme, dass zeitweilig oder dauernd die Communication der Nekrose mit dem Bronchialbaum fehlt.

Die Therapie der Lungenaspergillose wird je nach dem Krankheitsbilde, das sie bietet, verschieden sein. Ist der Krankheitsverlauf der einer chronischen Bronchiolitis mit Lungenschrumpfung, so wird man sich auf innere Medication (Inhalationen von Antisepticis) beschränken. Liegt aber Höhlenbildung mit Abscess oder Gangrän vor, so wird sich die Therapie wie bei gewöhnlichem Lungenabscess und Lungengangrän verhalten müssen. Die Schimmelerkrankung hat an und für sich meist keinen malignen Charakter, doch kann sie gelegentlich auch bösartig sein und im ungünstigsten Fall zur Verallgemeinerung der Schimmelinfection führen (Paltauf (24). Auch abgesehen von diesen letzteren Eigenschaften liegen die Indicationen zur Operation einer Aspergillushöhle wie bei gewöhnlichem Lungenabscess oder -gangrän. Wir werden solche Kranke dann zur Operation bringen, wenn keine Tendenz zu rascher Spontanheilung besteht und ein umschriebener, mit Sicherheit zu localisirender Herd vorhanden ist. Herde im Oberlappen machen wegen des geringeren Tiefendurchmessers des Thorax viel weniger Schwierigkeiten betreffs Localisirung und Operation als Unterlappenherde. In diesem Sinne scheinen Aspergillushöhlen oft zur Operation günstig zu liegen; auf 25 Fälle in der Literatur, in denen die Localisation genauer zu ersehen ist, fand ich 16 Mal Sitz im Oberlappen verzeichnet (8 Mal links, 8 Mal rechts), 5 Mal im Unterlappen (2 Mal links, 3 Mal rechts), in 4 anderen Fällen lagen multiple Herde in mehreren Lappen vor.

Die zur Operation unbedingt erforderliche genaue Localisirung des Herdes muss durch Nachweis einer Dämpfung, der im Röntgenbild ein Schatten entspricht, vor Allem aber durch die Probepunction sichergestellt werden. Letztere ist, wenn auch zugegeben werden muss, dass sie in einigen Fällen nicht ganz ohne Gefahren ist, unentbehrlich zur ganz sicheren topischen Diagnose, besonders aber bei Sitz des Herdes im Unterlappen. Liegt der Herd central in grosser Tiefe, so kann man, im Anschluss an die Probepunction, durch langsames Zurückziehen der Canüle

versuchen, den Stichkanal zu inficiren und so den Herd an die Oberfläche leiten: Leitpunction (Naunyn). Dadurch kann auch die Entstehung von erwünschten pleuritischen Adhäsionen begünstigt werden. Dieses Vorgehen hat sich in unserem Falle sehr bewährt; auch Falkenheim (Naunyn's Mittheilungen aus der Königsberger Klinik 1888) hatte damit guten Erfolg.

Auf die Technik der Pneumotomie, die in allerneuester Zeit durch die Sauerbruch'schen (25) Arbeiten in eine neue Phase getreten ist, näher einzugehen, würde den Rahmen dieser Mittheilung weit überschreiten.

Nachtrag:

Zehn Wochen nach der Operation ging uns die Kranke wieder zu. Sie hatte seit einigen Tagen abendliche leichte Fiebersteigerungen, stärkere Expectoration, zuweilen Nachtschweisse. Das Sputum, das meist eitrig-schleimig, mitunter haemorrhagisch war, enthielt jetzt Tuberkelbacillen, ebenso das eitrige Secret der spärlich secernirenden Fistel; Aspergillus war weder im Sputum noch im Fistelsecret nachweisbar. Die rechte Thoraxhälfte zeigte sich retrahirt; rechts unten seitlich und hinten bestanden Schallverkürzung, Abschwächung des Fremitus und des Athemgeräusches, ziemlich reichliches feuchtes Rasseln; über der rechten Lungenspitze bestanden jetzt neben der schon früher nachgewiesenen Schallverkürzung verschärftes Athemgeräusch und trockenes Rasseln. Es war also die seit 14 Jahren latente Lungentuberculose in dem durch lange Krankheit geschwächten Organismus wieder zum Ausbruch gekommen und hatte auch in dem widerstandsschwachen Gewebe in der Umgebung des alten Aspergillusherdes Platz gegriffen.

Literatur.

1) Fürbringer, Virchow's Archiv. 66. — 2) Rother, Charité-Annalen. 4. — 3) Falkenheim jun., Berliner klin. Wochenschr. 1882. — 4) Osler, citirt nach Baumgarten's Jahresber. 1887. — 5) Popoff, Ein Fall von Mykosis aspergill. broncho-pneum. 1887. — 6) Nebelthau, citirt nach Saxer. 1900. — 7) Dieulafoy, Chantemesse et Widal. X. internat. Congress. Berlin 1890. — 8) Rénon, Etude sur l'aspergillose etc. Paris 1897. — 9) Blumentritt, Verhandlungen der botan. Gesellschaft. 1901. — 10) Rénon, Cinquant. de la soc. biol. 1899. — 11) Nakayama, Prager Zeitschr. f. Heilkunde. 1903, 3. — 12) Luksch, Prager Zeitschr. f. Heilk. 1902, 3. — 13) Saxer, Pneumonomykosis aspergillina. Jena 1900. — 14) Colla, Clin. med. ital. 1899. refer. in Schmidt's Jahrb. 271. — 15) v. Ritter, Prager med. Wochenschr. 1902. — 16) Hochheim, Virchow's Archiv. 169. — 17) Sticker, Nothnagel, specielle Path. u. Ther. 1900. — 18) Schubert, Deutsches Archiv für klin. Med. 36. — 19) Kohn, Deutsche med. Wochenschr. 1893. — 20) Dunn, Arch. of otol. 1895. Citirt nach Sticker. — 21) Siebenmann, Die Schimmelmykosen des menschl. Ohres. Wiesbaden 1889. — 22) Deile, Deutsche med. Wochenschrift 24. — 23) Podak, Virchow's Archiv. 139. 1895. — 24) Paltauf, Virchow's Archiv. 102. 1885. — 25) Sauerbruch, Mittheilung. aus den Grenzgebieten. 1904.



XIV.

Aus der Strassburger medic. Klinik (Director: Professor Dr. Naunyn).

Klinisches über Digitoxinum solubile Cloetta (Digalen).

(Ein Beitrag zur subcutanen und intravenösen Digitalistherapie.)

Von

Dr. **Kurt Kottmann,**

zur Zeit I. Assistent an der medicinischen Klinik zu Bern.

(Assistent an der Klinik vom Herbst 1903 bis Herbst 1904.)

Durch Herrn Prof. Cloetta in Zürich war der medicinischen Klinik in Strassburg ein von ihm hergestelltes lösliches Digitoxin zur Verfügung gestellt worden. Schon seit ca. 2 Jahren wurden auf der Strassburger Klinik mit dem neuen Mittel, das Herr Prof. Cloetta in gütiger Weise immer wieder lieferte, Versuche angestellt. Wegen gewisser Mängel, die dem Präparate anfangs anhafteten, wurden zuerst keine ganz befriedigenden Resultate erzielt.

Seit ungefähr einem Jahre verfügten wir durch die Güte des Herrn Prof. Cloetta über ein Präparat, welches sich bei meinen nachfolgenden Versuchen als dnrchaus wirksam erwies und ohne erhebliche Nebenerscheinungen war.

Bei der klinischen Prüfung des neuen Digitalispräparates sah ich von Versuchen bei innerlicher Verabfolgung ab, weil die Frage der subcutanen Anwendungsmöglichkeit ganz besonders das klinische Interesse erweckte. Ich werde zunächst die Erfahrungen bei der subcutanen Anwendung des Digalens besprechen, später folgen die mit intravenöser Injection.

Wie aus der Arbeit von Cloetta[1]) hervorgeht, suchte dieser Autor seit langem ein Digitalispräparat darzustellen, welches genaue Dosierbarkeit gestattet, dieselbe pharmakologische Wirkung, wie die Digitalisblätter und das erreichbare Minimum von Reizwirkung zeigt. In dem neuen Mittel hofft Cloetta, das Ziel erreicht und damit die Digitalistherapie bedeutsam gefördert zu haben.

1) Ueber Digalen (Digitoxin. solubile) von Prof. M. Cloetta. Münchener med. Wochenschr. 1904. No. 33.



In der citirten Arbeit macht Cloetta Angaben über das neue Präparat. Daraus ergiebt sich, dass es als weisser, amorpher Körper aus den Digitalisblättern erhalten wird. Die genaue Herstellungsmethode wird nicht angegeben.

Cloetta bezeichnet sein Präparat als ein Digitoxin, weil er es seiner chemischen Zusammensetzung nach vollkommen identisch mit dem krystallinischen Digitoxin-Schmiedeberg fand. Cloetta bekam bei der Elementaranalyse seines lufttrockenen Präparates 62,10 pCt. C und 8,33 pCt. H, für das wasserfreie Präparat 63,02 pCt. C und 8,32 pCt. H.

Kiliani bestimmte für das wasserhaltige krystallinische Digitoxin 62,06; 61,78 pCt. C und 8,61; 8,43 pCt. H. Für die wasserfreien Krystalle 63,14 pCt. C und 8,68 pCt. H. Schmiedeberg bestimmte sein wasserfreies Material auf 63,60 pCt. C und 8,50 pCt. H. Als weitere Digitoxinmerkmale führt Cloetta an, dass sein Präparat in minimalen Mengen die Keller'sche Digitoxinreaction giebt, und nach Thierversuchen übereinstimmende Giftwirkung mit dem Schmiedeberg'schen Präparat zeigt. Im wichtigen Gegensatz zu dem krystallinischen Digitoxin hebt Cloetta hervor, dass das Digalen sich durch eine ungleich grössere Wasserlöslichkeit auszeichne und deshalb ein Digitoxinum solubile darstelle. Dialysatversuche ergaben, dass das neue amorphe Digitoxin keine colloidale Modification des alten ist. Der amorphe Zustand hat, wie aus Cloetta's Arbeit hervorgeht, vielmehr die Diffusionsfähigkeit des Körpers bedeutend erhöht.

Im Folgenden gebe ich im Auszuge die Krankengeschichten der Fälle wieder, bei denen das Digalen subcutan injicirt wurde.[1])

Bei meinen Versuchen nahm ich die Pulscurven mit dem Jaquet-schen Syphygmograph auf. Ich beschränke mich auf die Wiedergabe von nur wenigen. Der Blutdruck wurde stets mit dem Riva-Rocci-schen Apparat (Modification H. v. Recklinghausen) bestimmt.

1. Ehefrau, 59jähr. Myodegeneratio cordis. Pleuritis dextra.

Am 28. Januar 1903 Aufnahme in die med. Klinik. Starke Dyspnoe, Cyanose. Beine stark ödematös. Ascites. Pleuritisches Exsudat. Herzvergrösserung nach allen Seiten (Controlle mit Röntgenbestimmung), an den Klappen keine Geräusche. Stauungsleber. Im Urin $1/_2$ pM. Eiweiss.

Vom 28. Jan. 1903 bis 9. Oct. 1903 (Beginn der subcutanen Digalenbehandlung) wurde Pat. mit Digitalisinfus zu verschiedenen Malen behandelt, ohne Wirkung. Es wurden Strophantin versucht, Chlorbaryum, Theocin, Digitoxin innerlich, Coffein, Combinationen der einzelnen Mittel, Schwitzen. Selten war auch nur vorübergehend geringer Erfolg. Der Zustand der Pat. wurde sehr schlecht.

Am 26. Juli 1903 vorübergehend Athmung ganz oberflächlich, Puls nicht fühlbar, Cornealreflexe erloschen.

1) Vergleiche vorläufige Mittheilung von Herrn Prof. Naunyn im Unterelsässischen Aerzteverein vom 2. Juli 1904, ref. in der Münchener med. Wochenschr., 1904, No. 31 und Deutschen med. Wochenschr., 1904, No. 48.



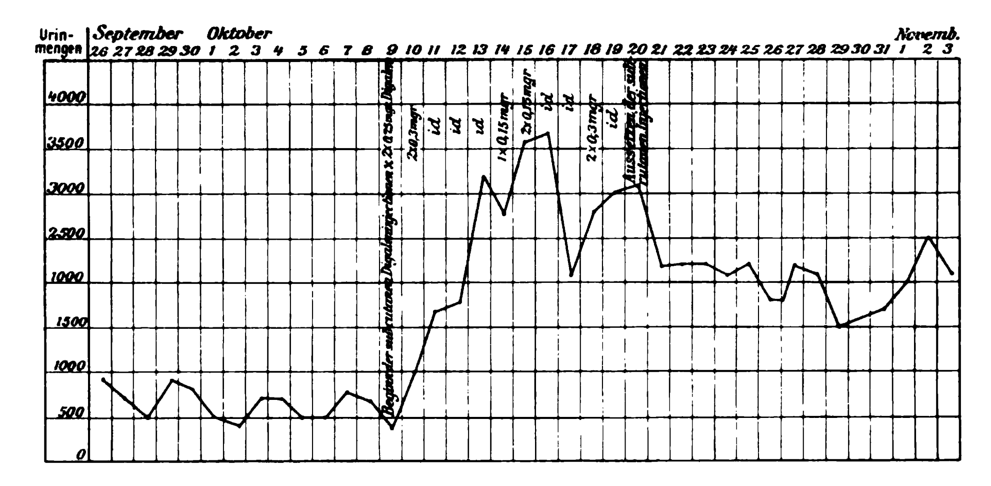


Die Pleura wurde ca. 30mal punktirt, gewöhnlich wurden 1000 ccm Flüssigkeit entfernt mit 3 pCt. Eiweiss und weissen Blutkörperchen, hauptsächlich Lymphocyten. Die Kranke galt längst für aufgegeben, schien oft tagelang moribund.

Am 9. Oct. 1904 Beginn mit Digaleninjectionen. Es wurde subcutan in die Oberarme injicirt mit nachfolgender leichter Massage.

Am 9. Oct. 1904	Injection von	2mal	0,25 mg.
„ 10. „ 1904	„ „	2 „	0,3 „
„ 11. „ 1904		id.	
„ 12. „ 1904		id.	
„ 13. „ 1904		id.	
„ 14. „ 1904	„ „	1 „	0,25 „
„ 15. „ 1904	„ „	2 „	0,15 „
„ 16. „ 1904		id.	
„ 17. „ 1904		id.	
„ 18. „ 1904	„ „	2 „	0,3 „
„ 19. „ 1904		id.	
„ 20. „ 1904	Aussetzen des Digalens.		

Die Diureseverhältnisse vor und nach der Digalenbehandlung ergeben sich aus folgender Curve:



Durch die subcutane Digalenbehandlung ging die Pulsfrequenz zurück und stieg der Blutdruck, der Puls wurde regelmässiger; die Oedeme gingen rasch zurück, das Exsudat rechts hinten verschwand, Cyanose, Dyspnoe hörten auf und am 12. Nov. 1903 verliess Pat. die Klinik bei Wohlbefinden.

3 Wochen lang ging es der Pat. gut. Dann traten wieder langsam Oligurie, Oedeme, Dyspnoe ein, Pat. wurde bettlägerig und trat am 7. Dec. wieder in die Klinik ein, am 14. Dec. 1904 erneuter Beginn mit subcutanen Digaleninjectionen, deren günstige Wirkung sich deutlich aus der stark einsetzenden Diurese ergiebt:

Vor Digalen:

7. Dec. 1903	Urin 500 ccm	spec. Gew.	—
8. „ 1903	„ 500 „	„ „	—
9. „ 1903	„ 600 „	„ „	1023
10. „ 1903	„ 900 „	„ „	1022
11. „ 1903	„ 600 „	„ „	?
12. „ 1903	„ 700 „	„ „	1023
13. „ 1903	„ 500 „	„ „	1022



Am 14. Dec. Beginn mit subcutanen Digaleninjectionen.

Am 14. Dec. 1903	(2mal 0,25 mg Digalen)	Urin 600	spec. Gew. 1025
„ 15. „ 1903	(id.)	„ 700	„ „ 1021
„ 16. „ 1903	(1 „ 0,25 „ „)	„ 1250	„ „ 1021
„ 17. „ 1903	(id.)	„ 1600	„ „ 1017
„ 18. „ 1903	(2 „ 0,25 „ „)	„ 2500	„ „ 1013

Trotz Aussetzen des Digalens Diuresen andauernd gut:

Am 19. Dec. 1903	Urin 3600	spec. Gew. 1010
„ 20. „ 1903	„ 4100	„ „ 1008
„ 21. „ 1903	„ 3100	„ „ 1010
„ 22. „ 1903	„ 3900	„ „ 1007
„ 23. „ 1903	„ 2950	„ „ 1010
„ 24. „ 1903	„ 1100	„ „ 1015

Diurese andauernd gut, die Oedeme blieben zurück, Herzbefund gebessert, Allgemeinbefinden gut.

Am 24. März 1904 Wiedereintreten der alten Symptome; die äusserst prompte Wirkung des subcutan zum dritten Male gegebenen Digalens ergiebt sich aus den beigefügten Zahlen über Pulsfrequenz, Blutdruck und Urinmengen, und beweist, dass keine Gewöhnung eingetreten ist.

Die Diurese betrug an den zwei Tagen vor den Digaleninjectionen 300 ccm; am 24. März 1904 300 ccm, spec. Gewicht 1023; am 25. März 300 ccm, spec. Gew. 1023; am 26. März 950 ccm, spec. Gew. 1020 (24 Stunden nach 1mal 0,25 mg Digalen); am 27. März 2000 ccm, spec. Gew. 1012; am 28. März 3100 ccm, spec. Gew. 1010; am 29. März 2550 ccm, spec. Gew. 1009; am 30. März 1800, die folgenden Tage nach Aussetzen des Digalens: 1900, 1700, 1800, 1800, 1800, 1200, 1800; am 24. April immer noch 2400.

Vor Digalen betrug Puls an Radialis 116, am Herzen 128.

Sichere Wirkung war schon nach 24 Stunden zu constatiren.

Nach 24 Stunden, am 27. März 1904, auf 0,25 mg Digalen: Puls an Radialis 108, am Herzen 110; Blutdruck 135.

Am 28. März (nach 0,5 mg Digalen): Puls an Radialis 98, am Herzen 102; Blutdruck 140.

Am 29. März (nach 0,75 mg Digalen): Puls an Radialis 92, am Herzen 92; Blutdruck 145.

Am 30. März (nach 1 mg Digalen): Puls an Radialis 86, am Herzen 86; Blutdruck 145.

Puls ist regelmässiger geworden. Seither bis Ende April Pulszahlen stets zwischen 80 und 100. Allgemeinbefinden anhaltend sehr gut.

Diese dritte Digalencur verlief local nicht so reactionslos wie die beiden ersten. Während die früheren Einspritzungsserien nie zu Klagen der Pat. über Injectionsschmerzen führten (es wurden nur ausnahmsweise $1/4$ bis $1/2$ Stunde die Injection überdauernde, leicht brennende Schmerzen angegeben; nie Röthung oder Infiltration), zeigten sich bei den letzten Einspritzungen unangenehme Reizsymptome. Wir notirten:

27. März 1904. Die erste Injection vom 26. März median vom linken Schulterblatt erzeugte sofort nach der Injection und den ganzen Tag anhaltend Schmerzen an der Injectionsstelle. Heute ist diese Stelle infiltrirt und schmerzempfindlich. Die Spritze war ausgekocht.

Auch die zweite Injection subcutan in die Brust erzeugte länger andauernde Schmerzen und starke Infiltration.

Die dritte Injection, subcutan in die rechte Pectoralisgegend, machte vorübergehende Schmerzen, keine Infiltration.



29. März. Vierte Injection, subcutan aussen in rechten Oberarm, fast schmerzlos, ohne Röthung.

30. März. Injection subcutan in Aussenseite des linken Oberarmes erzeugt ganz geringe Schmerzen $^1/_2$ Stunde lang, keine Röthung, keine Infiltration.

2. Schlosser, 73jähr. Obliteratio pericardii. Herzinsufficienz. 18. April 1903 bis † 30. Mai 1904.

Vor 6 Jahren geschwollene Leber. October 1903 Brustwassersucht. Dec. 1903 Schwellung der unteren Extremitäten und des Skrotums. Athembeschwerden. Oligurie. — Potus zugestanden —.

Status: Hochgradiges Oedem der unteren Extremitäten und Genitalien, sowie der unteren Rückenpartien. Oedem der Bauchdecken. Hände und Unterarme ödematös. Sehr starke Cyanose. Respiration 24 mit Anwendung der Hülfsmuskulatur. Ueber beiden Lungen hinten vom 5. Brustwirbel abwärts Dämpfung.

Cor.: Spitzenstoss nicht bestimmbar.

Unterer Rand der 3. Rippe, 3 Finger ausserh. rechten Sternalrandes, linke Grenze nicht zu bestimmen.

Töne leise, hochgradig arythmisch; dementsprechend Puls, sowohl der Zeit als der Höhe der einzelnen Schläge nach ungleich. Keine Geräusche.

Ascites. Lebervergrösserung. Albumen.

Zuerst wurde Digitalisinfus und Diuretin während 6 Tagen erfolglos gegeben, vom 18. bis 23. April. Am 21. April Pleurapunction von 1 l. Diurese stieg zu dieser Zeit nie über 400, am Puls war keine Besserung zu constatiren.

Am 24. April. Beginn mit subcutanen Digaleninjectionen. Der Zustand des Pat. war zu dieser Zeit sehr schlecht, so dass baldiger Exitus letalis zu befürchten war.

Blutdruck war vor den Injectionen 90; Puls, am Herzen bestimmt, 120, sehr unregelmässig.

Nach 0,2 mg Digalen war Diurese am nächsten Tag schon auf **1500** gestiegen.

Blutdruck betrug am 25. April 95, Puls 112.

Am 26. April: Blutdruck 110; Puls 98 (noch immer unregelmässig); Diurese 1200.

Am 28. April (nach 3,8 mg Digalen subcutan): Puls 88; Diurese 1800. Die aufgenommene Curve ergab auch einen viel regelmässigeren Puls.

Am 30. April ergab Combination mit Theocin einen Anstieg der Diurese auf 3500, am nächsten Tage aber trotz Theocin Abfall auf 1400 ccm Urin.

Digalen (täglich 1- bis 2mal 0,4 mg subcutan) in Verbindung mit Theocin wurde bis zum 7. Mai gegeben. Die Athmung besserte sich, die Cyanose verschwand, die Oedeme gingen zurück.

Mitte Mai verschlechterte sich der Zustand wieder, Strophantus (in Form der Tabloids der Firma Burroughs Wellcome and Co., London) bewirkte nur Pulsverlangsamung. Strophantustinctur und Theocin brachte nur ganz geringe Steigerung der Diurese. Später blieben Digitalisinfus und Kal. aceticum erfolglos und Pat. starb am 30. Mai 1904.

Die subcutanen Injectionen in Pectoralis und Oberarm erzeugten gewöhnlich während einer Stunde Schmerzhaftigkeit, aber keine Röthung, keine Schwellung.

Die Section ergab: Herzbeutel liegt in grosser Ausdehnung zu Tage, sehr breit, befindet sich in totaler Obliteration. Herz etwas gross, sehr glatt, namentlich ist der rechte Ventrikel (Conus pulmonalis) vergrössert. Die Klappen sind zart, rechter Vorhof ziemlich stark erweitert, dickwandig. Lungen mässig ödematös, frei von allen Herden, in den Unterlappen leichte Bronchiectasien.

3. Gärtner, 62jähr. Myocarditis fibrosa. 3. Mai 1904 bis † 27. Mai 1904. Potus zugegeben.

Anno 1872 Gelenkrheumatismus. Seit dieser Zeit Dyspnoe. Vor 2 Jahren links-



seitige Hemiplegie. Die Tage vor dem Eintritt sehr starke Dyspnoe, Oedeme der Beine, Oligurie.

Status vom 4. Mai 1904: Sehr starke Dyspnoe, Respiration 44. Starke Cyanose. Sehr starke Oedeme der Beine. Kein Fieber.

Puls 76, starke Arteriosklerose. Halsvenen gestaut. Pleuren ohne Dämpfung.

Herz: 4. Rippe, fingerbreit den rechten Sternalrand überragend, drei Finger breit ausserhalb Mammillarlinie, an der Spitze scharfes systolisches Geräusch.

Leber überragt untersten Rippenbogen um drei Finger.

Milz nicht vergrössert nachweisbar. Im Urin Albumen.

Zustand sehr schlecht. Ausgesprochene Cheynes-Stoke'sche Athmung.

Am 4. Mai 1904, Abends, Beginn mit subcutanen Digaleninjectionen, welche die vier folgenden Tage weiter gegeben wurden, in Dosen von täglich 2mal 0,2 mg. Urinmenge vor den Injectionen 700 ccm.

Am 5. Mai Urinmenge 1500 ccm.

Am 6. Mai Urinmenge 3100 ccm, Oedeme der Füsse deutlich abgenommen, an der Basis des Herzens beide Töne deutlich hörbar.

Am 8. Mai Oedeme verschwunden, Athmung 30 (beim Eintritt 44), ohne Cheynes-Stoke'schen Typus. Pulsfrequenz nicht deutlich beeinflusst.

Die Digaleninjectionen waren fast ganz schmerzlos, nie Infiltration oder Röthung.

Pat. bekam dann später Lungeninfarkt, Lungengangrän und Empyem und starb am 26. Mai 1904.

Section ergab sehr starke Herzvergrösserung. Geringe Verwachsung der Aortenklappen. Mitralis für drei Finger durchgängig, an der Klappe selbst keine Veränderungen. In der Ventrikelmuskulatur Sehnenfleck (Myocarditis fibrosa), am Endocard keine Veränderungen. Das ganze Herz stark hypertrophisch, Gewicht 1 kg. Starkes Atherom der Aorta und der Hirngefasse. Leichte Milz- und Lebervergrösserung. Die linke Lunge sieht aus der verdickten Pleura in Form von gangränösen Partien heraus. In der Lunge Infarkte. Nieren zeigen ausser leichter Granularatrophie nichts Besonderes.

4. Metzger, 54jähr. Aorteninsufficienz. 14. März 1904 bis 17. Mai 1904.

Vor 15 Jahren Gelenkrheumatismus. Mässiger Potus. Seit August 1903 Athemnoth beim Treppensteigen und bei leichten Anstrengungen. Herzschmerzen. Anfälle von Asthma cardiale. Seit gestern Beinödeme.

Status: Blasses Gesicht, Lippen cyanotisch. Starke Oedeme der unteren Extremitäten. Gestaute Halsvenen. Angestrengte Respiration, 28 Athemzüge in der Minute. Ueber den Lungen bronchitische Geräusche, keine Dämpfung.

Herz: 3. Rippe, fingerbreit den rechten Sternalrand überragend, 3 Querfinger ausserhalb der Mammillarlinie.

Herztöne sehr leise (später waren an der Aorta ein deutliches systolisches und diastolisches Geräusch zu hören).

Pulscurve zeigt viele Extrasystolen, Zählung ergiebt am Herzen 84.

Mässiger Ascites.

Leber reicht in den Mammillarlinie bis zum Nabel, Milz wegen der Ascitesdämpfung nicht bestimmbar.

Urin: Spec. Gew. 1018, Albumen 2,5 pM. Keine Cylinder gefunden.

Am 15. März Beginn mit subcutanen Digaleninjectionen. Es wurden täglich 2mal 0,25 mg injicirt bis und mit 21. März.

Vor der Digalenbehandlung betrug die Diurese 900 ccm im Durchschnitt.

Nach den ersten 24 Stunden (2mal 0,25 mg Digalen) ist noch keine Wirkung auf die Diurese zu constatiren, aber der Puls ist ganz regelmässig geworden und ergiebt im Sphygmogramm keine Extrasystolen mehr.



Nach 2 Tagen Digaleninjectionen Anstieg der Diurese auf 1800 (spec. Gew. 1018), nach 3 Tagen auf 4 l (spec. Gew. 1012). Die nächsten Tage betrug die Diurese 3000, 2600, 2400, 2000. Die Diurese blieb bis zur Entlassung gut.

Blutdruck betrug vor der Digalenbehandlung 120, keine nachfolgende Steigerung, Pulsfrequenz sank während der Behandlung von 84 auf 70.

Am 21. März waren die Oedeme verschwunden, Dyspnoe zurückgegangen, über der Aorta war ein deutliches systolisches und diastolisches Geräusch zu hören.

Patient brauchte bis zur Entlassung am 17. Mai 1904 keine Herzmittel mehr. Puls, Athmung, Diurese blieben gut, Oedeme traten nicht mehr auf und Pat. verliess die Klinik sehr gebessert.

Die meisten Injectionen verliefen fast reactionslos. Eine einzige Injection erzeugte heftigere und länger andauernde Schmerzen.

5. Knecht, 27 J. Mitralinsufficienz und Mitralstenose, relative Tricuspidalinsufficienz. Vor 11 Jahren Gelenkrheumatismus.

Erste Aufnahme in die Klinik am 2. April 1900, seither ist Pat. fast andauernd auf der Klinik. (Engigkeit, Cyanose, Herzklopfen, blutiger Auswurf, Oedeme, Erscheinungen von relativer Tricuspidalinsufficienz). Anfangs Behandlung mit Digitalisinfus stets erfolgreich, seit einigen Monaten versagend.

Pat. befand sich vor der subcutanen Digalenbehandlung ziemlich schlecht und litt an starker Dyspnoe und Oedemen.

Herz: 2 Finger breit ausserhalb des r. Sternalrandes, dritte Rippe, $1^1/_2$ Finger breit ausserhalb Mammillarlinie.

An der Herzspitze systolisches und diastolisches Geräusch. Lautes systolisches Geräusch auch über der Tricuspidalis. Venenpuls. Stauungsleber. Lungen ohne Dämpfung. Puls sehr unregelmässig, kaum zählbar. Frequenz am Herz bestimmt = 80, Blutdruck 110.

Am 19. März 1904 Beginn mit subcutanen Digaleninjectionen ($2 \times 0{,}25$ mg — $2 \times 0{,}5$ mg pro die) und Fortsetzung die nächsten 4 Tage. Dann wurde Digalen ausgesetzt.

Nach 4 Tagen Digalenbehandlung stieg der Blutdruck von 110 auf 120 mm Hg, die Pulsfrequenz sank allmählich von ca. 80 auf ca. 60 pro Minute.

Die Diurese zeigte deutliche Besserung schon nach 24 Stunden.

Sie betrug die Tage vor der Digalenbehandlung 600, 500, 400, 500, 800, 600, 600, 600, 400, 600, 600. Nach 0,4 mg Digalen betrug Diurese 1100 und die nächsten Tage 1200, 1400, 1000. Die Oedeme nahmen langsam ab und es trat auch subjective Besserung ein.

Pat. hatte, wie gesagt, früher auch auf Digitalisinfus gut reagirt. Pulsbeeinflussung und Diuresesteigerung traten aber erst am 5. Tage ein, Strophantustabletten brachten deutliche Wirkung am 4. Tag.

2 subcutane Injectionen im Oberarm waren nur ganz wenig schmerzhaft. Eine Injection im linken Vorderarm war sehr schmerzhaft, die Schmerzen traten erst nach $^1/_2$ Stunde auf, waren aber am nächsten Tage noch vorhanden und die Umgebung der Injectionsstelle war geröthet und infiltrirt. Kein Fieber.

Intramusculäre Injectionen in die Rückenmusculatur wie bei den Quecksilberinjectionen erzeugten auch Schmerzen, die aber bald und ohne nachfolgende Röthung oder Infiltration vorübergingen.

6. Knecht, 62 Jahre. Postpneumonisches Empyem. Herzschwäche. Eintritt 19. Januar 1904.

Vor der subcutanen Digalenbehandlung bestand starke Dyspnoe, Husten, Cyanose.

Puls 120, klein, stark unregelmässig. Arterie rigide.

Herz durch rechtsseitiges Empyem stark verschoben, nicht vergrössert. Töne rein, aber schwach und sehr unregelmässig. Leber fingerbreit zu tief. — Eiweiss. —

Der Zustand des Pat. war in Folge Herzschwäche so schlecht, dass Operation nicht gewagt werden durfte.

Digalen wirkte bei dreimaliger Anwendung prompt, die erste Wirkung war nicht rein, weil gleichzeitig durch Punction der Eiter abgelassen wurde und Coffein gegeben wurde.

Reine Wirkung illustriren die folgenden Zahlen bei der zweiten Anwendung, am 4. Februar 1904, wo wieder bedrohliche Herzschwäche eingetreten war.

Der Blutdruck betrug unmittelbar vor den Injectionen (täglich 2 × 0,25 mg subcutan) 120; Puls am Herzen gezählt 156, an der Radialis 108.

Vom 4. bis 8. Februar 1904 täglich 2 × 0,25 mg Digalen subcutan.

Am 5. Februar 1904 Blutdruck 135; Puls am Herzen gezählt 136, an der Radialis 100.

Am 8. Februar 1904 Blutdruck 140; Puls am Herzen 88, Radialis 88, die Curve ergiebt ganz regelmässigen Puls, Befinden des Pat. gebessert. Mässige, aber deutliche Diuresesteigerung nach den Injectionen.

Sämmtliche Injectionen blieben stets schmerz- und reactionslos. Später hatte auch Digitalis im Infus Wirkung, aber nicht so rasch einsetzend.

7. Ehefrau, 40 J. 15. Juni bis 3. Juli 1904. Mitralstenose. Asthma cardiale.

Anamnese: Letzte Geburt vor 7 Wochen. Die letzten Monate der Schwangerschaft trat Engigkeit auf, 2 Tage nach der Geburt heftiger Anfall von Asthma cardiale. Pat. wurde bettlägerig, die Anfälle repetirten sich häufig. Oligurie, Diarrhoen, seit einigen Tagen Oedeme der unteren Extremitäten.

Status ergiebt starke Oedeme der unteren Extremitäten, Oedeme auch am Sacrum, kein Ascites.

Dyspnoe (Respir. 44). Cyanose.

Links hinten unten über der Lunge 3 Querfinger breite Dämpfung. Darüber abgeschwächtes Athmen und Rasseln.

Herz: 3. Rippe, 1 Finger breit r. Sternalrand überragend, vordere Axillarlinie.

An der Spitze lautes praesystolisches Geräusch, Herzaction gewöhnlich sehr unregelmässig, zweite Töne an der Basis nicht accentuirt. Frequenz 128; im Urin mässige Mengen Eiweiss. Pat. fühlt sich äusserst elend.

Am 17. Juni war Zustand der Pat. in gefahrdrohender Weise verschlechtert. Beginn mit subcutanen Digaleninjectionen, fortgesetzt bis 1. Juli in Dosen von gewöhnlich 3 mal 0,3 mg.

Am 17. Juni Anfall von Asthma cardiale, am 18. Juni noch keine Besserung zu constatiren, in der Nacht Anfall von Asthma cardiale.

Am 19. Juni Besserung, seither keine Asthmaanfälle mehr; vom 19. Juni an Heruntergehen des Pulses und der hohen Respirationsfrequenz.

21. Juni. Subjective Beschwerden (Dyspnoe) viel geringer, Pat. athmet freier, Respiration 30, Puls 100, Blutdruck unverändert.

Diurese wegen bestehenden Durchfällen nicht zu beurtheilen. Mit den Stühlen geht viel Wasser ab. Die letzten Tage wird Digalenbehandlung vortheilhaft mit Theocin combinirt.

Am 23. Juni sind die Oedeme verschwunden. Am 1. Juli steht Pat. auf, Wohlbefinden, am 15. Juli 1904 Entlassung. Die subcutanen Einspritznngen erzeugten Schmerzen, oft die Nacht andauernd, manchmal Röthungen und leichte Infiltrationen, aber nie Fiebersteigerung.

8. Schlosser, 48jähr. Arteriosklerose. Herzinsufficienz. 29. Febr. bis 28. März 1904.

Anamnese ergiebt Potus. Seit Neujahr 1904 Dyspnoe, Husten, Schlaflosigkeit.

Status vor den Digaleninjectionen (am 2. Mai) ergab starke Dyspnoe, Cyanose, Oedeme der unteren Extremitäten, des Kreuzbeins und Skrotums. Rechts Pleuritis exsudativa. Verbreiterung des Herzens nach links und rechts. Spitzenstoss in der Axillarlinie. Im Urin Albumen und spärliche Cylinder.

Vom 2. bis 9. Mai subcutane Digaleninjectionen, in Dosen von zuerst 1mal 0,4 mg, dann 2mal 0,4 mg.

Am 7., 8. und 9. Mai wurden gleichzeitig noch täglich 0,9 mg Theocin per os gegeben.

Am 4. und 6. Mai. Pleurapunction von je 1 l Exsudat.

Unmittelbar vor den Digaleninjectionen am 2. Mai zeigt die Pulscurve ziemlich regelmässigen Puls, Frequenz 90. Blutdruck 140.

Am 3. Mai Blutdruck 155.

Am 7. Mai Blutdruck 165. Pulsfrequenz nicht wesentlich beeinflusst.

Die Diurese betrug vor den Digaleninjectionen ca. 400, nach 6 Tagen Digaleninjectionen war sie auf 1200 gestiegen.

Die nachträgliche Combination mit Theocin ergab sofortige hohe Diuresen von 5800, 3600, 3400, 2600.

Theocin allein zum Vergleich wurde nicht gegeben. Diuretin allein hatte fast keine Wirkung.

Pat. reagirte günstig auch auf Digitalisinfus, Tinct. Strophanti-Tabletten; Wirkung aber erst nach 4 Tagen.

Die subcutanen Digaleninjectionen erzeugten gewöhnlich 1—4 Stunden andauernde Schmerzen, einmal eine 2 Tage lang constatirbare Infiltration ohne Fieber.

9. Ehefrau, 44jähr. Mitralinsufficienz und Mitralstenose. Eintritt 8. März 1904.

Seit 2 Wochen starke Dyspnoe.

Status beim Eintritt ergiebt: Dyspnoe, Cyanose. Hinten über den Lungen beiderseitig, rechts ausgedehnter, pleuritisches Exsudat. Keine Oedeme. Kein deutlicher Ascites.

Herz: Oberer Rand der 3. Rippe, 2 Finger breit über rechtem Sternalrand, Spitzenstoss im 4. Intercostalraum in der vorderen Axillarlinie. An der Spitze lautes, kratzendes, systolisches Geräusch mit präsystolischem Vorschlag. Puls sehr klein, leicht unterdrückbar, am Herzen 150 Schläge.

Leber überragt den unteren Rippenbogen um 2 Querfinger. Im Urin Spuren von Eiweiss.

Am 10. März acute Verschlimmerung in Folge Lungeninfarkt (Infarktsputum, plötzlich verstärkte Dyspnoe, Anstieg der vorher normalen Temperatur auf 38,2°).

Am 10. März Beginn mit subcutanen Digaleninjectionen, die bis zum 29. März fortgesetzt wurden. Vom 10.—17. März wurden täglich 2mal 0,25 mg injicirt, vom 17.—29. März täglich 3mal 0,25 mg, also im Ganzen in 20 Tagen 13,75 mg. Es trat in den ersten Tagen eine Pulsverlangsamung ein, doch kann diese nicht allein auf die Digalenwirkung bezogen werden, weil gleichzeitig ein Temperaturabfall stattfand. Zudem musste am 12. März rechts Pleurapunction gemacht werden.

Die Diurese stieg von ca. 200 ccm vor den Injectionen bis zum 17. März auf 1000. Vom 17. März an wurden täglich statt 2mal 0,25 mg 3mal 0,25 injicirt. Sofort stieg (ohne andere Medicamente und ohne Punction) mit den grösseren injicirten Digalendosen die Diurese die nächsten Tage auf 1600, 4000, 2900, 3100, 3500, 2900, 2100, 1600, 1500, 1900.

Die Pleuraergüsse gingen dabei zurück, am 23. März waren sie nicht mehr deutlich nachweisbar. Cyanose verschwand. Allgemeinbefinden wurde gut.

Die Pulsfrequenz sank nur ganz langsam, betrug am





Fall 9. Curve nach 13,75 mg Digalen subcutan.



Fall 10. Curve vom 19. Mai 1904 (vor Digalenbehandlung).

Fall 10. Curve vom 8. Juni 1904.

19. März 1904 am Herzen 92, an Radialis 80;

am 23. März am Herzen 80, an Radialis 80;

am 28. März am Herzen 68, an Radialis 68, ganz regelmässig.

Am 29. März, nach 13,75 mg in 20 Tagen, wurde der vorher regelmässige Puls leicht unregelmässig und die Frequenz sank auf 56 (s. Curve auf S. 137). Pat. fühlte sich aber wohl (kein Brechen, keine Diarrhoen).

Der Blutdruck wurde durch die lange Behandlung mit Digalen nicht wesentlich beeinflusst.

Später sammelte sich rechts das Exsudat wieder an und Pat. wurde noch längere Zeit auf der Klinik behandelt.

Die Injectionen erzeugten nie heftigere Reactionen, nie Röthung oder Infiltration. Am Anfang der Cur dauerten die Schmerzen $^1/_2$ Stunde, die letzten Tage 3 bis 4 Stunden. Die Haut der Brust zeigte trotz der zahlreichen hier applicirten Injectionen keine Röthung oder Schwellung und war auf Druck nicht schmerzempfindlich.

Im folgenden Falle konnte wegen Brechen keine innerliche Digitalistherapie durchgesetzt werden. Subcutane Digaleninjectionen bewirkten vollen Digitaliserfolg.

10. Ehefrau, 48jähr. Mitralstenose. 11. Mai bis 25. Juni 1904.

Anamnese: Acht frühere Schwangerschaften verliefen gut. Während der letzten (letzte Menses Sept. 1903) traten zunehmende Gangbeschwerden auf. Seit April 1904 Dyspnoe, Oedeme, Oligurie. Seit 3 Wochen deshalb Bettlägerigkeit. Am 10. Jan. 1904 künstliche Frühgeburt.

Eintrittsstatus: Sehr bedrohlicher Zustand. Beschleunigte Athmung, Frequenz 36. Puls über 160, regelmässig, nach 6—7 Schlägen längere Pause. Kein Fieber. Lippen stark cyanotisch. Sehr starke Oedeme der unteren Extremitäten und des Rückens bis zur Höhe der unteren Brustwirbel. Lochien nicht übelriechend. Leib stark vorgewölbt, Bauchdecken ödematös. Kein deutlicher Ascites. Leber wegen Spannung der Bauchdecken nicht deutlich fühlbar. Milz weder percussorisch noch palpatorisch vergrössert.

Herz: Oberer Rand der 2. Rippe, Medioclavicularlinie, $1^1/_2$ Querfinger rechts vom Sternum. Spitzenstoss nicht fühlbar, Pendelrhythmus, Töne unrein.

Rechts hinten unten über der Lunge drei Finger breite pleuritische Dämpfung. Probepunction ergiebt klares, helles Exsudat.

Beim Eintritt wurde am 11. und 12. Mai Versuch mit Digitalisinfus per os gemacht. Uebelkeit und jedesmaliges Brechen machten eine Digitalisbehandlung per os unmöglich.

Am 15., 16. und 17. Mai wurde Digalen subcutan gegeben in Dosen von zwei- bis dreimal 0,4 pro die. Die Diurese stieg (vorher ca. 500) nach Digalen auf 1200, 1700 ccm.

Unmittelbar vor der Digalenbehandlung (am 15. Mai) betrug der Blutdruck 75, die Pulsfrequenz 204 (s. die beigefügte Curve auf S. 137).

Am 17. Mai betrug der Blutdruck **90**, Puls **160**, die Frequenz blieb aber nicht constant.

Vom 18.—30. Mai hauptsächlich Salicyl- und Theocintherapie. Versuch mit intravenösen Digaleninjectionen in kleinen Dosen ergab vorübergehende Erfolge.

Vom 30. Mai bis 9. Juni täglich 2mal 0,3 mg Digalen subcutan. Wegen Brechreiz wäre innerliche Digitalisbehandlung auch jetzt nicht möglich gewesen! Vom 3. Juni an Combination des Digalens mit Theocinsuppositorien.

Die ersten Tage der subcutanen Digalenbehandlung bestand eine äusserst wechselnde Pulsfrequenz, manchmal 200, kurze Zeit nachher grosser Abfall der Frequenz, zu verschiedenen Malen in auffallender Weise ca. eine Stunde nach der



Digaleninjection. Die Pulsverlangsamung war von leichter Drucksteigerung begleitet.

Vom 3. Juni an continuirliche Pulsverlangsamung und Zunahme der Diurese.

Am 5. Juni: Pulsfrequenz 120, Puls regelmässig. Oedeme bedeutend zurückgegangen. Grosse subjective Besserung.

6. Juni. Puls 100, Diurese 2300.

8. Juni. Keine Herzvergrösserung zu constatiren. Zeitweise deutliches präsystolisches Geräusch an der Spitze. Oedeme verschwunden. Kein Ascites. Gutes Allgemeinbefinden. Puls an Radialis und am Herzen 114, Blutdruck 95, Respiration 28 (s. Curve auf S. 137).

10. Juni. Pat. steht auf.

25. Juni. Compensationsstörungen verschwunden. Entlassung.

Die Injectionen (Brust, Rücken, Oberarm) erzeugten gewöhnlich Schmerzen, manchmal 2 Tage andauernd, manchmal leichte Infiltration.

Nur geringe oder keine Wirkung des Digalens zeigen die folgenden Fälle:

11. Fabrikarbeiter, 38 J. Mitralstenose und Insufficienz. 15. März 1904 bis 15. April 1904.

Seit 2 Jahren Anfälle von Asthma cardiale, besonders heftige und häufige in den letzten 4 Wochen. Immer leichte Dyspnoe.

Status: Keine Oedeme; Puls 80, klein, regelmässig, Blutdruck 90 mm Hg. Dyspnoe.

Herz: 3. Rippe, nach links 2 Finger, nach rechts 3 Finger zu breit. An der Spitze deutliches systolisches und diastolisches Geräusch.

Leber, Milz nicht vergrössert.

Thrombose der Vena saphena in der linken Kniekehle.

Vom 22. März bis 3. April 4,4 mg Digalen subcutan, in Dosen von täglich 2 mal 0,25 mg. Die Dyspnoe besserte sich, Pat. hatte in der Klinik nur einen einzigen, kurzen und nicht heftigen Anfall von Asthma cardiale. Keine Blutdrucksteigerung, nur ganz geringe Pulsverlangsamung. Thrombose verschwand. Bei der Entlassung Wohlbefinden.

Einzelne Injectionen, ziemlich musculär median von den Schulterblättern, waren fast schmerzlos. Schmerzhafter waren ähnliche Injectionen auf der Brust und im Oberarm, einige Male entstanden leichte Infiltrationen.

12. Ehefrau, 38jähr. Myodegeneratio cordis. 24. März bis 21. April 1904.

Kein Gelenkrheumatismus. September 1903 schwollen plötzlich die Beine an, seither immer Oedeme.

Vor den Digaleninjectionen ergiebt Status: Oedeme beider Unterschenkel. Kein sicherer Ascites nachweisbar.

Leber 2 Finger breit unterhalb des Rippenbogens. Milz nicht vergrössert. Beiderseitig hinten unten über den Lungen leichte Dämpfung vom 9. Processus spinosus an mit Abschwächung des Schalles, Athemgeräusches und Pectoralfremitus.

Herz: Medioclarivularlinie, 1 Finger breit ausserhalb des recht. Sternalrandes, 3. Rippe, Spitzenstoss nicht deutlich fühlbar. Herztöne rein. Pendelrythmus.

Puls regelmässig, 90 pro Minute. Blutdruck 95.

Urin: ohne Eiweiss.

Beginn mit Digaleninjectionen am 26. März, täglich 0.75 pro die subcutan, ausgesetzt am 2. April.

Die Injectionen hatten keinen deutlichen Einfluss auf Blutdruck und Pulszahl und bewirkten nur geringe Diuresesteigerung.

Die Diurese betrug vor den Injectionen:

am 24. März . . .	200	
„ 25. „ . . .	1000	
„ 26. „ . . .	500	(Beginn der Digaleninjectionen.)
„ 27. „ . . .	400	
„ 28. „ . . .	1800	
„ 29. „ . . .	1800	
„ 30. „ . . .	1800	
„ 31. „ . . .	1200	
„ 1. April . . .	700	

Am 2. April Aussetzen des Digalens. Die Oedeme waren etwas zurückgegangen. Später, als die Oedeme wieder stärker wurden, wurde gute Diurese erzielt durch Digitalisinfus + Theocin bei gleichzeitigen Punctionen der r. Brusthöhle, so dass Pat. wesentlich gebessert entlassen werden konnte.

Die subcutanen und intramusculären Injectionen (in Brust, Oberarm, Rücken) machten stets mässige Schmerzen, die gewöhnlich nach einer halben Stunde zurückgingen. Nie nachfolgende Infiltration.

13. Maurer, 68 jähr. Myodegeneratio cordis. 28. März bis 8. April 1904 (starb ausserhalb der Klinik am 10. April 1904).

Anamnese: Starker Potus. Kein Gelenkrheumatismus.

Status: Hochgradige Cyanose. Ausgedehnte Oedeme Herz nach links verbreitert, an der Spitze systolisches Geräusch. Puls regelmässig. Arterie verdickt. Bronchitis. Stauungsleber. Deutlicher Ascites. Kein Eiweiss.

Digitalisinfus wirkungslos.

Subcutane Digaleninjectionen während 4 Tagen (täglich 2 mal 0,25 mg — 2 mal 0,4 mg) machten Blutdrucksteigerung von 110 mm Hg vor der Behandlung auf 130 mm 2 Tage nach Beginn der Injectionen. Kein Einfluss auf Pulsfrequenz. Keine gesteigerte Diurese.

Nach 12 Tagen Klinikbehandlung wurde Pat. auf sein ausdrückliches Verlangen entlassen und starb 2 Tage nachher zu Hause.

Die Injectionen (Rücken, Pectoralis, Oberarm) erzeugten gewöhnlich geringe Schmerzen während $1/2$—1 Stunde. 2 mal entstand leichte Infiltration.

14. Ehefrau, 53 jährig. 23. Februar bis 1. April 1904, starb am 7. April 1904 ausserhalb des Spitales. Mitralinsufficienz.

Anamnese: Vor 7 Jahren Gelenkrheumatismus. Kein Potus. Seit ca. 1 Monat Dyspnoe, Oedeme, Oligurie, Praecordialangst.

Status: Starke Beinödeme. Respiration 44.

Herz: 2. Intercostalraum. 2 Finger breit r. vom Sternum, vordere Axillarlinie.

An der Spitze lautes, kratzendes, systolisches Geräusch. 2. Pulmonalton verstärkt. Kein pericarditisches Reiben.

Stauungsleber. Mässiger Ascites. Eiweiss.

Subcutane Digaleninjectionen (während 8 Tagen täglich 2 mal $1/4$ mg) steigerten Blutdruck von 110 auf 140, waren ohne Wirkung auf Pulsfrequenz und Diurese. Respiration ohne Besserung.

Digitalisinfus, Theocin, Adonis vernalis erfolglos.

Am 1. April wird Pat. auf Drängen ungeheilt entlassen. Pat. starb am 7. April 1904 ausserhalb des Spitals.

Die Injectionen erzeugten stets während 2—3 Stunden heftige Schmerzen, verschiedentlich Infiltrationen trotz grösster Sorgfalt. Es wurde an den verschiedensten Körperstellen, subcutan und intramusculär, injicirt.

In den angeführten Fällen ergab Digitoximum solubile (Digalen) bei subcutaner Anwendung zum Theil rasch einsetzende und gute Digitalis-

wirkung. Ich injicirte Anfangs gewöhnlich 2 mal 0,25 mg, später 3 mal 0,25 mg oder 3—4 mal 0,3 mg.

Mit solchen Dosen konnte mehrere Tage fortgefahren werden bei genügender Kreislaufwirkung. Fall No. 9 bekam, wie aus der angeführten Krankengeschichte hervorgeht, während 19 Tagen täglich subcutane Digaleninjectionen von 2 mal 0,25 mg die ersten Tage und 3 mal 0,25 mg am Schluss, im Ganzen 13,75 mg. Zu langer Fortsetzung wären demnach, um unangenehme Cumulirungserscheinungen zu vermeiden, noch kleinere Dosen zu gebrauchen. Doch eignet sich die subcutane Behandlung wegen der oft constatirten, wenn auch meistens nicht erheblichen Reizerscheinungen von vornherein nicht für eine sehr lange fortzusetzende Digitalisbehandlung.

Die Digitaliswirkung trat in den von mir beobachteten Fällen gewöhnlich schon nach 24 Stunden ein. Nach dieser Zeit konnte bei verschiedenen Patienten deutlicher Druck- und Diureseanstieg beobachtet werden, bei einzelnen Fällen auch gleichzeitige Pulsverlangsamung.

Der von mir klinisch bestimmte rasche Wirkungseintritt des neuen, löslichen Digitoxinpräparates ist therapeutisch von Wichtigkeit. Der rasche Eintritt hängt sehr wahrscheinlich mit der besseren Wasserlöslichkeit und der damit verbundenen schnelleren Resorption zusammen. Beim krystallinischen wasserunlöslichen Schmiedeberg'schen Digitoxin vergeht auch bei subcutaner Anwendung bis zum Eintritt der Wirkung viel längere Zeit.

Bei Thierversuchen fand Fränkel[1]) an Katzen, denen er subcutan Digitoxin Merck injicirte, dass selbst nach toxischen und tödtlichen Gaben das Digitoxin nicht vor 24 Stunden zu den giftempfindlichen Apparaten des Herzens gelange, meist noch viel später.

Zu subcutanen Injectionen am Menschen eignete sich das krystallinische Digitoxin von vornherein nicht wegen der starken Reizungs- und Entzündungssymptome[2])[3]) und klinische Versuche konnten deshalb nie zu ausgedehnterer Anwendung führen.

Bei Thierversuchen constatirte Koppe namentlich an Hunden äusserst leicht eintretende phlegmonöse Entzündung mit nachfolgender Eiterung in der Umgebung der Einstichstelle. Wie besonders Kaufmann[3]) einwandsfrei nachwies, können bei den Digitoxininjectionen die Entzündungs- und Eiterherde bei völliger Abwesenheit von Mikroorganismen entstehen.

Andere chemisch reine Präparate, vor allem das Digitalinum verum [Schmiedeberg[4])], eignete sich nach den Untersuchungen Deucher's[5])

1) Fränkel, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 51. 1903.

2) Koppe, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. III. 1875.

3) Schmiedeberg, Grundriss der Pharmakol. 1802.

4) Es sei hier darauf aufmerksam gemacht, dass das Schmiedeberg'sche Digitalin keineswegs mit Digitaline der französischen Fabrikanten identisch ist. Letzteres Präparat besteht vielmehr nach Schmiedeberg zu einem grossen Theil aus Digitoxin.

5) Deucher, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1896.



wegen starker Schmerzen und meist von Fieber begleiteten Entzündungen auch nicht zur subcutanen Injection. Auch sind die klinischen Untersucher über den therapeutischen Werth des Digitalins (Schmiedeberg) nicht einig. Während Pfaff[1]), Jaquet, Stoitscheff gute Erfolge berichteten, konnten diese von Klingenberg[2]) auf der hiesigen medicinischen Klinik nicht bestätigt werden. Auch Deucher fand das Digitalinum verum selbst bei subcutaner Application dem Digitalisinfus nicht gleichwerthig.

Da Digalen nach Cloetta ein lösliches Digitoxin ist, so ist also damit der wirksamste Digitalisbestandtheil der practischen Verwerthung in subcutaner Anwendung zugänglich gemacht.

Nach meinen Erfahrungen scheint auch, wahrscheinlich wegen der Wasserlöslichkeit und besseren Resorbirbarkeit die Gefahr der Cumulirung beim Digalen gering zu sein.

Fall No. 10 zeigt ferner, dass bei einem dringenden Fall sehr wirksame Digitalistherapie auf subcutanem Wege noch erzielt werden konnte, während innerliche Verabfolgung jedes Digitalispräparates wegen Brechen unmöglich war.

Durch die subcutane Application wird auch Unabhängigkeit erzielt von der Magen-Darmverdauung. Dass die Magenverdauung auf Digitalispräparate schädigend wirken kann, ist für das Digitalinum verum von Deucher[3]) nachgewiesen worden. Er stellte zunächst bei Froschversuchen fest, dass das Digitalin nach vorheriger künstlicher Verdauung in seiner Wirksamkeit ganz beträchtlich abgeschwächt wird. Auch bei den klinischen Versuchen auf der Sahli'schen Klinik fand Deucher, dass Digitalis subcutan viel besser wirkte als bei innerer Verabfolgung.

Als chemisch reines Präparat [siehe Arbeit von Cloetta[4])] erlaubt das Digalen genaue Dosirung. Die gewöhnlichen Digitalispräparate (Infuse, Tincturen und Extracte) zeigen zum grossen Nachtheil starke Schwankungen an wirksamer Substanz.

Bei meinen Versuchen mit dem Cloetta'schen Digitoxinpräparat hatte ich öfters Gelegenheit zu Vergleichen mit andern Digitalispräparaten, wie aus den angeführten Fällen hervorgeht. Fall No. 1 beweist, dass Digalen bei subcutaner Anwendung volle und rasche Wirksamkeit entfalten kann, während alle andern Präparate, auch Digitalisinfus, Strophantus etc. stets ohne Effect geblieben waren. Bei Fällen, welche sowohl auf Digitalisinfus als auf Digalen günstig reagirten, spricht stark zu Gunsten der subcutanen Digalenbehandlung das viel raschere Eintreten der Wirkung bei der subcutanen Digalenbehandlung gegenüber der Digitalisinfusbehandlung per os. Wenn Digalen subcutan

1) Pfaff, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 32.

2) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 33.

3) Deutsches Archiv f. klin. Med. 1897.

4) Cloetta, Ueber Digalen (Digitoxin. solubile). Münchener med. Wochenschr. 1904. No. 33.



nicht wirkte, haben wir auch von Digitalisinfus oder anderen Digitalispräparaten keinen Erfolg mehr gesehen.

Combination mit Theocin erwies sich bei den subcutanen und, wie wir später bei verschiedenen Versuchen constatiren konnten, auch bei den intravenösen Injectionen, als zweckmässig.

In der beiliegenden Tabelle gebe ich eine kurze Uebersicht über meine oben angeführten Fälle.

Zum Nachtheil des Cloetta'schen Präparates verlaufen die Injectionen local nicht reactionslos.

Gewöhnlich traten während $1/2$ Stunde bis zu mehreren Stunden nach den Injectionen mässige Schmerzen auf. Manchmal hielt die Schmerzhaftigkeit auch die ganze folgende Nacht und länger an. Es traten auch Infiltrationen auf, und zuweilen plötzlich bei Patienten, die bei den ersten Injectionen nur ganz geringe Empfindlichkeit gezeigt hatten. Solche Vorkommnisse liessen sich nicht vermeiden, auch wenn die Injectionen mit ausgekochten Spritzen gemacht wurden und nachher die Einstichstelle mit feuchten, leicht antiseptischen Verbänden bedeckt wurde. Ich injicirte gewöhnlich in den Vorderarm oder in die Brust mehr minder tief mit nachfolgender leichter Massage. Bei meinen zahlreichen Injectionen probirte ich verschiedene Körperregionen aus und injicirte auch zwischen die Schulterblätter oder in die Rückenmuskulatur, ähnlich wie bei den subcutanen Quecksilberinjectionen verfahren wird. Ich fand keine allgemeine Prädilectionsstelle für die Injection. Bei Injectionen in den Rücken ist eintretende Schmerzhaftigkeit besonders unangenehm. Fieber trat nach den Injectionen nur bei 2 Basedowkranken auf, in diesen Fällen musste deshalb von weiteren Injectionen abgesehen werden.

Grosse Dosen (2,1 mg = 7 cm^3 Lösung) injicirte ich unabsichtlich ein einziges mal bei einem einzigen misslungenen Versuch, intravenös zu injiciren. Es entstand Fieber, sehr grosse Schmerzhaftigkeit und mehrere Tage andauerndes Oedem des ganzen Armes.

Wenn auch die Wirkung bei subcutanen Digaleninjectionen relativ rasch einsetzt, verlaufen doch stets Stunden bis zum Bemerkbarwerden des Digitaliseffectes. Bei vielen klinischen Fällen würde ganz besonderer Nutzen durch noch viel schnellere Digitaliswirkung zu erzielen sein. Dies führte mich auf die Idee, Versuche mit intravenösen Digaleninjectionen zu machen. Versuche, therapeutisch Digitalispräparate intravenös anzuwenden, sind bisher noch nicht gemacht.

Bei experimentellen Thierversuchen hingegen wurden von den Autoren verschiedene Digitalispräparate direct in die Blutbahn injicirt. Aus den Versuchen Koppe's[1]) mit Schmiedeberg'schem Digitoxin geht der Unterschied zwischen subcutanen und intravenösen Injectionen

1) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. III. 1875.



Tabelle der subcutan mit

	Diagnose	Aetiologie	Einfluss auf		Pulsverlangsamung.
			Diurese	Blutdruck.	
1. Ehefrau, 59 J. I. Eintr. 28. Jan. 03.	Myodegeneratio cordis.	Unklar.	+ +	+ +	+ +
2. Schlosser, 73 J. 18. Jan. 03 bis 30. Mai 04. †	Obliteratio pericardii.	Potus.	+	+	+ +
3. Gärtner, 62 J. 3. Mai 04 bis 27. Mai 04. †	Myocarditis fibros.	Potus. Gelenkrheumatismus.	+ +	—	Nicht deutlich.
4. Metzger, 54 J. 14. März 04 bis 17. Mai 04.	Aorteninsufficienz	Gelenkrheumatismus. Potus.	+	Nicht deutlich.	Nach 24 Std. ist Puls regelmässig geworden.
5. Knecht, 27 J. I. Eintr. am 7. Mai 00.	Mitralinsufficienz u. Stenose. Relative Tricuspidalinsufficienz.	Gelenkrheumat.	+	+	+
6. Knecht, 62 J. 19. Jan. 04.	Postpneumonisch. Empyem. Herzschwäche.	Pneumonie.	—	+	+
7. Ehefrau, 40 J. 15. Juni 04 bis 2. Juli 04.	Mitralstenose. Asthma cardiale.	Unklar.	Wegen Diarrhoen nicht zu beurtheilen. Oedeme schwanden.	Nicht zu constatiren.	+
8. Schlosser, 48 J. 29. Febr. 04.	Arteriosklerose. Herzinsufficienz.	Potus.	+	+ +	0
9. Ehefrau, 44 J. Eintr. 8. März 04.	Mitralinsufficienz u. Stenose.	Unklar.	+	Nicht deutlich.	Anfangs wegen gleichzeitigem Fieberabfall nicht zu beurt. Nach 13,75 mg Pulsfrequenz 56.

Digalen behandelten Fälle.

Eintritt der Digitaliswirkung	Gewöhnlich angewandte Tagesdosen.	Besserung	Schmerzhaftigkeit	Vergleiche mit anderen Digitalisinjectionen	Combinationen
Nach 24 Std.	2 × 0,25 mg	+ +	Gewöhnlich gering, 1/2 Std. dauernd. Ausnahmsweise Infiltrationen und heftige Schmerzen.	Digitalisinfus, Digitoxin innerlich, Strophantin wirkten nicht.	—
Nach 24 Std.	2 × 0.4 mg	Vorübergehend † 30 Mai 04	Mässige Schmerzen während 1 Std. Keine Röthung oder Infiltration.	Auf Strophantus und Theocin nur geringe Steigerung der Diurese. — Tinct. Strophanti (Burroughs Welcome) machte nur Pulsverlangsamung. Später blieben Digitalisinfuse u. Kal. acet. erfolglos.	Theocin gab nur am ersten Tag guten Erfolg.
Nach 24 Std.	2 × 0,2 mg	Vorübergehend.	Ganz gering, nie Röthung oder Schmerzhaftigkeit.	—	—
Deutlich nach 2 × 24 Std.	2 × 0,25 mg während 7 Tagen.	+ +	Gewöhnl. sehr gering. Ausnahmsweise eine Injection sehr schmerzhaft während 2 Tagen.	—	—
Nach 24 Std.	2 × 0,25 mg bis 2 × 0,5 mg	+	Gewöhnlich gering.	Digitalisinfus wirkte am 5. Tag. Tinct. Strophanti (engl. Präparat) am vierten Tage.	—
Nach 24 Std.	2 × 0,25 mg	+	Keine.	Digitalisinfus hatte auch Wirkung, aber nicht so rasch.	—
Nach 2 × 24 Std.	3 × 0,3 mg; in 14 Tagen 12,6 mg.	+ +	Gewöhnl. die folgende Nacht andauernd.	—	—
Nach 24 Std.	2 × 0,4 mg	+	Gewöhnl. während 1—4 Std. 1 Mal Infiltration.	Digitalisinfus wirkte nach 4 Tagen. Tinct. Strophanti nach vier Tagen.	Mit Theocin sehr gut, mehrere Tage andauernd.
Nicht bestimmbar, weil zur Zeit der Injectionen Fieber abfiel und punctirt wurde.	Vom 10.—17. März tägl. 2 × 0,25 mg, vom 17.—29. März 3 × 0,25 mg: in 9 Tagen 13,75 mg.	Vorübergehend	Sehr gering. Anfang während 1/2 Std., später während 3—4 Std.	—	—

	Diagnose	Aetiologie	Einfluss auf		Pulsverlangsamung
			Diurese	Blutdruck	
10. Ehefrau, 48 J.	Mitralstenose.	Erkankung nach Schwangerschaft.	† †	† †	† †
11. Fabrikarbeit., 38 J. 15. März 04 bis 15. April 04.	Mitralstenose und Mitralinsufficienz Asthma cardiale.	Unklar.	—	0	Schwach.
12. Ehefrau, 38 J. 24. März 04 bis 21. April 04.	Myodegeneratio cordis.	Unklar.	†	0	0
13. Maurer, 68 J. 28. März 04 bis 8. April 04 bis 10. April 04. †	Myodegeneratio cordis.	Potus. Kein Gelenkrheumatism.	0	†	0
14. Ehefrau, 53 J. 23. Febr. 04 bis 1. April 04. 7. Mai 04. †	Mitralinsufficienz.	Unklar.	0	†	0

deutlich hervor. Injicirte Koppe einem mittelgrossen Hund (6—7 kg) eine Dosis von 8—10 mg (letale Dosis) ins Unterhautzellgewebe, so waren gewöhnlich erst eine Stunde nachher Nauseaerscheinungen und Brechen zu beobachten und erst eine Stunde nach dem Brechen Kräftigerwerden der Herzschläge und Pulsverlangsamung.

Bei intravenösen Digitoxininjectionen trat dagegen fast sofortige Steigerung des Blutdruckes auf, wie aus den Koppe'schen Thierversuchen zu ersehen ist, aus denen ich hier eine Tabelle wiedergebe (s. S. 148).

Meine folgenden Versuche werden zeigen, dass mit dem löslichen Cloetta'schen Digitoxin am Krankenbett ohne unangenehme Nebenerscheinungen sofortige Blutdrucksteigerung erzielt werden kann. Darin ist die für viele Fälle äusserst wichtige Möglichkeit einer sofort einsetzenden Digitalistherapie zur Erzielung sofortiger Erfolge gegeben.

Bei der Ausführung der ersten intravenösen Versuche an Menschen war grosse Vorsicht geboten.

Nach einigen Thierversuchen am Kaninchen (Protokolle über mit Digalen gemachte pharmakologische Versuche hatte ich nicht zur Verfügung) begann ich beim Menschen zuerst mit ganz kleinen Dosen. Die Versuche lehrten dann, dass man ohne Schaden auffallend hohe Dosen

Eintritt der Digitaliswirkung	Gewöhnlich angewandte Tagesdosen	Besserung	Schmerzhaftigkeit	Vergleiche mit anderen Digitatispräparaten.	Combinationen.
Wirkung zuerst vorübergehend, einige Male Eintritt der Wirkung nach 24 Std.	2—3 × 0,4 mg und 2 × 0,3 mg.	† †	Gewöhnl. zwei Tage in geringem Grade andauernd.	Wegen Brechen und Uebelkeit Digitalisinfusbehandlung unmöglich.	Combination mit Theocinsuppositorien gut.
—	2 × 0,25 mg	† Die Anfälle von Asthma cardiale traten nur noch ein einzig. Mal auf.	Gewöhnl. sehr gering. Einige Male leichte Infiltration.	—	—
Nach 3 Tagen Steigerung der Diurese.	3 × 0,25 mg während 8 Tagen.	†	Gering während $^1/_2$ Std.	Digitalisinfus u. Theocin hatten sehr gute Wirkung.	—
Nach 2 Tagen.	2 × 0,25 mg bis 2 × 0,4 mg.	0 2 Tage nach Klinik-Austritt Exitus letalis.	Gering während $^1/_2$ bis 1 Std. 2 Mal leichte Infiltration.	Digitalisinfus brachte auch keine Besserung.	—
Nach 8 Tagen war Blutdruck von 110 auf 140 mm Hg gestiegen.	2 × 0,25 mg während 8 Tagen.	Keine.	Während 2 bis 3 Std. vorhanden. Oefters Infiltrationen.	Digitalisinfus, Theocin auch erfolglos.	—

von Digalen injiciren kann und dass solche zur Erreichung der gewünschten Wirkung unentbehrlich sind.

Die Technik der Injectionen ist bei Uebung nicht schwierig. Am besten eignet sich eine Platindiridiumnadel, und eine gläserne Spritze zum Auskochen.

Die Injection geschieht am besten in der Ellenbogenbeuge, nachdem man die Vene durch Anlegung eines Gummischlauches am Oberarm gestaut hat. Bei Uebung gelingt die intravenöse Injection auch bei Patienten, deren Venen kaum sichtbar sind; selbst bei starkem Armödem gelang mir die Injection in die Vena mediana oder eine andere Armvene fast immer. Ein einziges mal war ich genöthigt, in die Vena jugularis zu injiciren. Um ein Ausweichen der Vene zu vermeiden, fixirt man die Vene mit der einen Hand, während man mit der anderen injicirt.

Sobald die Spitze im Venenlumen ist, tritt gewöhnlich sofort eine Blutsäule in die Spritze. Sonst aspirirt man, um sicher zu sein, in den Venen zu sein. Dann löst man die Ligatur und injicirt ganz langsam.

Ich habe bei sehr zahlreichen Injectionen nie einen bedenklichen Zwischenfall erlebt. Von dem einzigen unangenehmen Vorkommnisse habe ich bereits berichtet. Ich wollte 2 mgr Digalen intravenös injiciren.



Zeit	Puls in 10 Secunden	Blutdruck in mm Hg
Vor der Injection:		
2 Min. 30 Sec.	43	152
1 „ 60 „	41½	157
1 „ 50 „	47	158
1 „ 30 „	—	162
1 „ 20 „	—	160
1 „ 10 „	37	162
0 „ 60 „	37	156
0 „ 50 „	39	162
0 „ 40 „	40	152
0 „ 30 „	40½	155
0 „ 10 „	40	157
Injection von 2 mg Digitoxin.		
Während der Injection:		
a)		
b)		
c)		
Nach der Injection:		
0 Min. 10 Sec.	31	180
0 „ 20 „	32	184
0 „ 30 „	30	187
0 „ 40 „	30½	186
0 „ 50 „	33	193
0 „ 60 „	33½	190
1 „ 10 „	32½	190
1 „ 30 „	33	176
1 „ 50 „	31	175
2 „ 20 „	33	151
2 „ 30 „	32	147
2 „ 50 „	41	127
5 „ 10 „	42½	138
5 „ 60 „	41½	130
6 „ 10 „	42	128
6 „ 20 „	41	108

Die Tabelle bezieht sich auf einen Versuch, den Koppe an einer Katze vornahm.

Der Patient war unruhig und wahrscheinlich perforirte ich dabei die Venenwand und die Lösung kam in das Unterhautzellgewebe. Die Folgen waren Schmerzhaftigkeit, Fieber und Anschwellung. Die Gefahr einer Infection muss durch strengstes aseptisches Vorgehen ausgeschlossen werden.

Von den vielen Fällen, in denen ich intravenöse Injectionen an der hiesigen Klinik auszuführen Gelegenheit hatte, führe ich einige als Beispiele der therapeutischen Wirksamkeit an. Die ersten Versuche übergehe ich. Ich konnte lange keine deutliche Wirkung erzielen, weil, wie sich später herausstellte, die injicirten Dosen viel zu niedrig waren. Erst als die Einzeldosen viel grösser genommen wurden, kam ich zu folgenden Resultaten.

15. Heizer in einer Brauerei, 53jährig. Myodegeneratio cordis. 28. Juni bis 23. Juli 1904.

Anamnese: Bis Neujahr 1904 fühlte sich Pat., Potator, gesund. Seit Neujahr: Sehr leicht eintretende Dyspnoe (keine Herzschmerzen). Oedeme der unteren Extremitäten, des Skrotums unter gleichzeitiger Oligurie. Diese Symptome seit drei Wochen besonders stark. Typische heftige Anfälle von Asthma cardiale. Husten mit spärlichem, zeitweise mit Blut vermischtem Auswurf. Nie Gelenkrheumathismus oder sonstige Infectionskrankheiten. Keine Lues.

Status vom 28. Juni 1904: Blasses Aussehen, Cyanose. Hände und Nase kühl. Sehr starke Oedeme der unteren Extremitäten, mässige des Skrotums. Kein Ikterus.

Temperatur: 36,4°.

Puls 100, unregelmässig, klein und sehr schwach gespannt. Respiration 28, unter Benutzung der Hülfsathmungsmuskulatur.

Lungen: 6. Rippe, 8. Rippe, hinten beiderseitig 11. Brustwirbeldorn. Keine pathologische Dämpfung. Ausser bronchitischen Geräuschen auch auscultatorisch nichts Besonderes.

Herz. Oberer Rand der 2. Rippe. nach rechts fingerbreit ausserhalb des rechten Sternalrandes, linke Grenze zwei Finger breit ausserhalb der Mamillarlinie. Spitzenstoss nicht bestimmbar. An der Spitze kein Geräusch, an den übrigen Auscultationsstellen Herzaction kaum hörbar.

Leber in der Mamillarlinie in Nabelhöhe deutlich palpirbar.

Milz reicht percussorisch bis in die mittlere Axillarlinie, palpatorisch nicht nachweisbar.

Kein Ascites.

Im Urin Eiweiss. Im Centrifugat spärliche Cylinder.

Am 28. und 29. Juni betrug die Diurese ohne Therapie 400 und 500 ccm.

Am 30. Juni, Abends 6,54, intravenöse Injection von 1,5 mg in die linke Vena mediana.

Unmittelbar vor der Injection betrug der Puls 100 (Sphygmogramm ergiebt leichte Unregelmässigkeit), Blutdruck 90, Respiration 28.

Abends 7,0: Puls 96, Blutdruck 95; — 7,15: Puls 95, Blutdruck 95, Respiration 24; — 7,25: Puls 92; — 7,35: Puls 96; — 7,50: Blutdruck 105, Puls 94; — 8,45: Blutdruck 95, Puls 100; — 10,30 Nachts: Puls 96, Blutdruck 95.

Vor der Injection am 30. Juni, Abends 6,54 betrug die Urinmenge seit Mittags 12 Uhr 150 ccm, am Mittag des 1. Juli schon **1200** ccm.

1. Juli, Morgens 11 Uhr: Puls 92, Blutdruck 95; Nachmittags 4 Uhr: Puls 96, Blutdruck 95, Respiration 24.

Nachmittags 4 Uhr, vor der zweiten intravenösen Digaleninjection, beträgt die Diurese seit 12 Uhr Mittags schon 900 ccm.

Nachmittags 4,15 Uhr intravenöse Injection von 3 mg Digalen in linke Vena mediana. Vor der Injection Nachmittags 4 Uhr betrug der Blutdruck 95, Puls 96, Respiration 24.

Nachmittags 4,20 Uhr: Puls 92, Blutdruck 110; — 4,30: Puls 88, Blutdruck 105; — 5,15: Puls 100, Blutdruck 120; — 8,45: Puls 96, Blutdruck 105, Respiration 26.

Abends 9 Uhr: Seit 12 Uhr Mittags Diurese schon auf 3 l gestiegen. Pat. sieht besser aus, fühlt sich wohler.

Nachts $12^1/_2$ Uhr: Puls 96, ganz regelmässig, Blutdruck 100, Respiration 24. Urin seit Mittag $4^1/_2$ l.

Am 2. Juli betrug die Urinmenge genau 8 l (Urin von Mittags 12 Uhr des 1. Juli bis Mittag des 2. Juli).



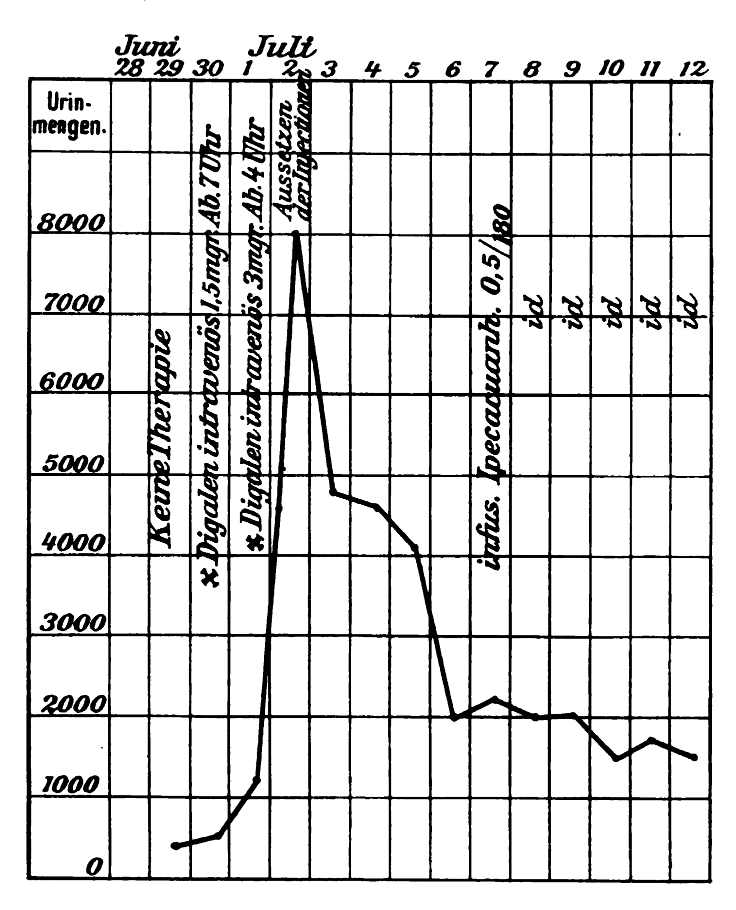
Die Pulsverbesserung zeigt sich auch in den Curven, welche ich hierbeifüge (S. 151).

No. I ist die Pulscurve unmittelbar vor der ersten intravenösen Digaleninjection.

No. II wurde am 2. Juli 1904, Nachmittags $^1/_2$4 Uhr, aufgenommen.

Nach diesen beiden einmaligen intravenösen Digaleninjectionen bekam Pat. bis zum 7. Juli gar kein Medicament mehr, vom 7. Juli an wegen leichter Bronchitis ein Ipecacuanhainfus 0,5/180.

Die prompte, glänzende und in der Folge anhaltende Diurese ergiebt sich graphisch aus der folgenden Diuresecurve:



Ueber den folgenden Verlauf notirten wir:

2. Juli 1904 nach der reichlichen Diurese (8000) (Urin hat spec. Gew. 1005, ohne Albumen) fühlt sich Pat. im Ganzen sehr erleichtert. Aussehen bedeutend gebessert. Blutdruck 100, Puls 92, ganz regelmässig, gross, Respiration 24. An den Beinen nur noch schwache Oedeme. Skrotalödem ganz verschwunden. Da Diurese gut im Gange, keine Injectionen mehr.

5. Juli. Oedeme ganz verschwunden. Pat. steht auf.

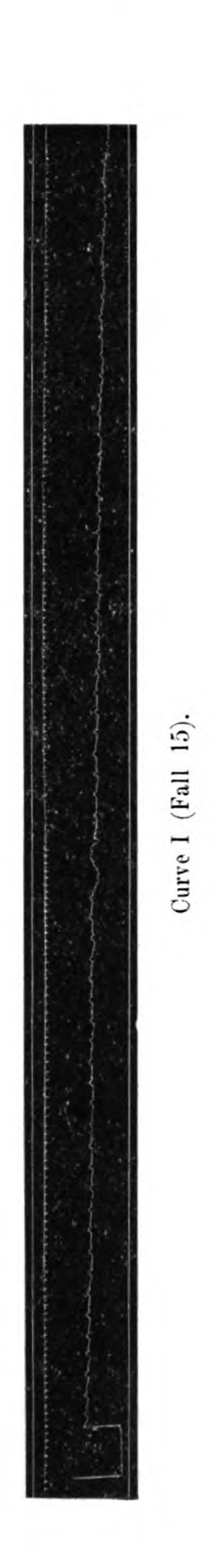
19. Juli. Pat. sieht sehr gut aus, fühlt sich wohl, steht den ganzen Tag auf. Oedeme nicht wieder aufgetreten. Diurese immer gut (1500--1800 ccm).

Herz: 3. Rippe, $1^1/_2$ Finger breit ausserhalb der linken Mamillarlinie, Spitzenstoss an dieser Stelle deutlich sicht- und fühlbar, nach rechts fingerbreit ausserhalb des rechten Sternalrandes.

Leberschwellung ganz zurückgegangen.

Puls 100, regelmässig. Blutdruck 90. Urin ohne Eiweiss. Vollständige Compensation. Am 22. Juli 1904 Entlassung.





Curve I (Fall 15).



Curve II (Fall 15).



Curve zu Fall 16.

16. Der gleiche Pat. wie No. 5. Mitralstenose und -Insufficienz, relative Tricuspidalinsufficienz. Siehe frühere Besprechung S. 134.

Ende Juni und Anfangs Juli 1904 bedrohliche Grade von Compensationsstörungen. Digitalisinfusbehandlung vollkommen erfolglos. Combination mit Theocin brachte für einen Tag sehr gute Diurese. Nach einmaliger Verabfolgung von 3mal 0,3 mg Theocin bekam aber Pat. Brechen und 4 Tage anhaltende Diarrhoe und Theocin musste ausgesetzt werden. Nachdem Digitalisinfus 7 Tage ausgesetzt worden war, wurde am 11. Juli Versuch mit intravenöser Digaleninjection gemacht. Zu subcutanen Injectionen wollte sich Pat. nicht verstehen, weil bei früheren solchen (siehe S. 134) besonders eine Injection sehr grosse uud andauernde Schmerzen erzeugt hatte.

Am 11. Juli 1904 zeigte Krankheitsbefund vor der intravenösen Injection: Sehr starke Beinödeme. Ascites. Hinten rechts unten über der Lunge Dämpfung.

Herz nach rechts und links stark verbreitert, an der Spitze systolisches und diastolisches Geräusch. Lautes systolisches Geräusch an der Tricuspidalis. Leberpulsation. Anacroter Puls der Vena jugularis. Starke Cyanose. Dyspnoe.

Unmittelbar vor der intravenösen Injection: Puls am Herzen gezählt 68, stark unregelmässig, an Radialis 60. Respiration 28. Blutdruck 90.

Abends 5,20 Uhr intravenöse Injection von 3 mg Digalen in rechte Vena mediana.

5,25: Blutdruck 115, Puls 64, Respiration 24, Pat. fühlt keine Aenderung; — 5,40: Blutdruck 120, Puls (Herz) 64, Respiration 24, Pat. fühlt keine Aenderung; — 6,00: Blutdruck 110, Puls 62, Respiration 28; — 7,00: Blutdruck 110, Puls (Herz und Radialis) 68, Respiration 24; — 9,00: Blutdruck 110, Puls 64, stets unregelmässig, Respiration 24. Abends 9 Uhr schon 700 ccm Urin. Vor der Injection, Nachmittags 5,20, betrug die Urinmenge seit Mittag 100 ccm.

Die Tage vor der intravenösen Injection betrug die Diurese nicht über 300 bis 400 ccm (mit Ausnahme des Theocintages).

12. Juli. Nachmittags 2,30 Uhr: Puls am Herzen und Radialis 52, Blutdruck 90, Respiration 24. 24stündige Urinmenge 1700 ccm.

Nachmittags 2,44 Uhr intravenöse Injection von $1^1/_2$ mg Digalen.

2,47: Blutdruck 90, — 2,50: Blutdruck 95, Puls 52; — 2,57: Blutdruck 100, Puls 56; — 3,8: Blutdruck 100; — 3,35: Blutdruck 100, Puls 52.

Abends 9 Uhr: Blutdruck 110, Puls 48, Urin bis Abends 9 Uhr 500 ccm.

13. Juli. Urinmenge 1600 ccm.

Nachmittags $^3/_4$3 Uhr: Pulszahl auf 39 gesunken. (Die entsprechende Pulscurve ist auf S. 151.) Puls noch leicht unregelmässig. Blutdruck 110. Respiration 22.

Die intravenösen Injectionen verliefen local reactionslos.

Allgemeinbefinden des Pat. gebessert. Kein Brechreiz.

Nach den beiden intravenösen Digaleninjectionen blieb die Diurese anhaltend auch die folgenden Tage gut.

Urinmenge betrug am	14. Juli	1600 ccm,
„ „ „	15. „	1900 „
„ „ „	16. „	2000 „
„ „ „	17. „	1200 „
„ „ „	18. „	1200 „

Die Pulsverlangsamung hatte am 13. Juli ihr Maximum erreicht.

Am 14. Juli betrug Pulsfrequenz 68, Blutdruck 110.

Am 16. Juli: Puls 72, leicht unregelmässig, Blutdruck 115. Oedeme fast ganz verschwunden. Pat. fühlt sich sehr gebessert.

Am 20. Juli: Blutdruck 100, Puls 70, Respiration 22. Leberpulsation nur angedeutet. Oedeme ganz zurückgegangen. (Dämpfung rechts hinten unten über der Lunge nur noch schwach.)



17. Frau, 51 jährig. Arteriosklerose. Eintritt 24. Juni.

Anamnese: Seit $1^1/_2$ J. Dyspnoe, ohne Anfälle von Asthma cardiale, Herzklopfen, zeitweise Oedeme. Aetiologie unklar. Kein Gelenkrheumatismus.

Status vom 24. Juni: Dyspnoe. 30 Respirationen in ruhiger Bettlage. Keine Oedeme. Kein Ascites. Starke Dilatation des Herzens nach links und rechts (Befund durch Röntgenaufnahme bestätigt). Leberschwellung.

Wegen starker Dyspnoe schnelle Digitaliswirkung sehr erwünscht, deshalb am 25. Juni 1904 Beginn mit intravenösen Digaleninjectionen.

Es wurden in weniger als 1 Stunde 1,2 mg Digalen in die Armvenen injicirt und zwar:

I. Injection von 0,4 mg Abends 4,48,
II. " " 0,4 " " 5,15,
III. " " 0,4 " " 5,37.

Unmittelbar vor der ersten intravenösen Injection betrug der unregelmässige Puls 120 (Arteria radialis rigide und stark geschlängelt); Blutdruck 170, Respir. 30.

Abends 5 Uhr: Puls 124, Blutdruck 190, Respiration 28; — 5,23: Puls 124, Blutdruck 190, Respiration 24.

Pat. giebt an, leichter zu athmen, fühlt sich allgemein besser.

Abends 5,50 Uhr: Puls 124, Blutdruck 190, Respiration 28.

Vergleiche die beiden Curven auf S. 154, bezeichnet mit: Curve I (Fall 17) und Curve II (Fall 17), die erste unmittelbar vor der ersten (Abends 4,48 Uhr) Digaleninjection aufgenommen, die zweite um 5,50 Uhr.

Die Verbesserung des Pulses seit den Injectionen betreffs Regelmässigkeit, Grösse und Blutdruck lässt sich auch deutlich und sicher mit der Fingerpalpation nachweisen.

Abends 8 Uhr: Puls 114, Respiration 24, Blutdruck 190.

Vom 25. bis 26. Juni verbrachte Pat. eine sehr gute Nacht, wie seit vielen Wochen nicht mehr.

26. Juni, Morgens 11 Uhr: Puls 100, gross, ganz regelmässig; Blutdruck 165, Respiration 22.

Abends 5,25 Uhr intravenöse Injection von 1,2 mg Digalen in linke Vena mediana cubiti. Vor der Injection, Abends 5 Uhr betrug Blutdruck 165, Pulszahl 116. Die aufgenommene Curve zeigt vollständige Regelmässigkeit.

Abends 6 Uhr: Puls 106, Blutdruck 180, Respiration 22.

27. Juni, Morgens $^1/_2$10 Uhr: Puls 92, Blutdruck 175, Respiration 18.

Die intravenösen Injectionen verliefen local reactionslos. Pat. fühlt sich bedeutend gebessert. In Folge der Besserung der Dyspnoe kann Pat. ruhig im Bette liegen. Vor den Injectionen musste Pat. wegen Dyspnoe in sitzender Stellung sich aufhalten.

Abends $^1/_2$8: Puls 100, regelmässig, Blutdruck 180.

Die Besserung hielt mehrere Tage an. Später traten wieder schwerere Erscheinungen des Vitium cordis auf.

18. Küfer, 44jährig. Myodegeneratio cordis. Asthma cardiale. 18. Mai bis 12. Juni 1904. † 11. Juni 1904.

Seit 5 Jahren Herzsymptome: Dyspnoe, Herzklopfen. Seit Anfang dieses Jahres typische Anfälle von Asthma cardiale.

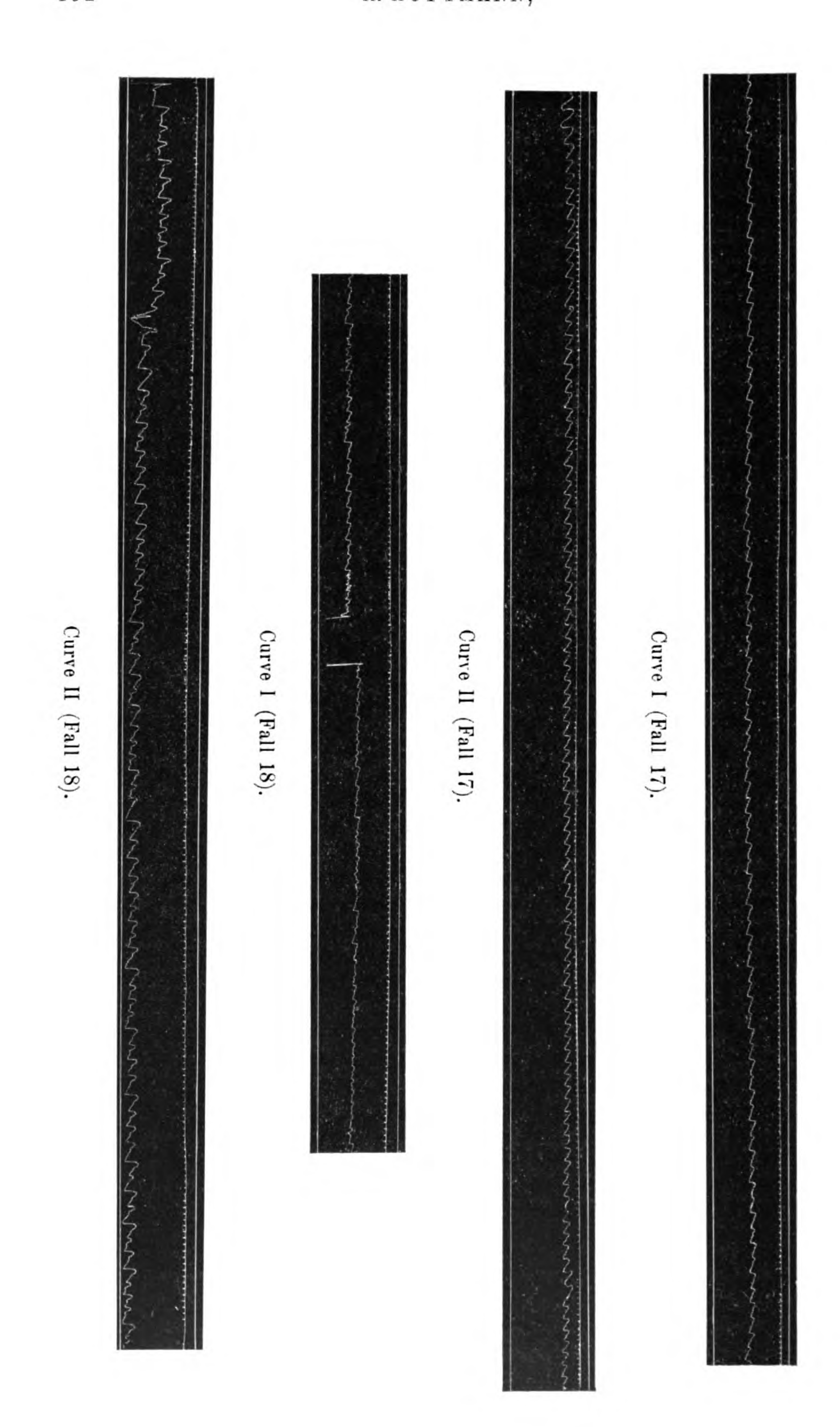
Starker Potus zugegeben.

Status beim Eintritt am 18. Mai 1904: gelblich-blasses Aussehen. Dyspnoe. Keine Oedeme, keine Cyanose.

Puls am Herzen und an der Radialis gezählt 112, Blutdruck 130, Respiration 28.

Starke Pulsation der Halsarterien.

Herz: oberer Rand der III. Rippe; $2^1/_2$ cm auswärts vom Sternalrand.



Curve II (Fall 18).

Curve I (Fall 18).

Curve II (Fall 17).

Curve I (Fall 17).

Spitzenstoss im VI. Intercostalraum 2 Finger breit ausserhalb der Mamillarlinie. Herzaction sehr unregelmässig.

An der Spitze lautes, systolisches Geräusch. An den übrigen Ostien keine Geräusche. Herztöne laut. Keine pleuritischen Exsudate. Kein Ascites.

Leber überragt in der Mamillarlinie den Rippenbogen um 3 Querfinger.

Milz nicht vergrössert nachweisbar.

Urin: $^1/_4$ prom. Eiweiss.

Vom 18. bis 27. Mai 1904 bekam Pat. 3 g Digitalis im Infus, ohne besonderen Erfolg.

Am 1. Juni 1904 schwerer Anfall von Asthma cardiale: Abends 7 Uhr ganz plötzlich einsetzende schwere Athemnoth. Keine begleitenden Herzschmerzen. Pat. konnte nur sitzend nach Athem ringen. Ueber den Lungen nirgends Dämpfung. Hinten unten rechts einzelne nicht klingende, mittelblasige, feuchte Rasselgeräusche.

Abends $^1/_2$8 Uhr: Puls 144, am Herzen, 128 an Radialis, sehr unregelmässig, klein; Blutdruck 100, siehe auf Seite 154 zugehörende Curve I (Fall 18), Respiration 40.

Kalter Schweissausbruch am ganzen Körper. Pat. fühlt sich äusserst elend. Morphiumverabfolgung konnte nicht gewagt werden.

$^3/_4$8 Uhr Abends intravenöse Injection von 0,2 mg Digalen. Fast unmittelbar nachher fühlte sich Pat. bedeutend gebessert, die hohe Respirationsfrequenz nahm ab, der Puls wurde viel kräftiger.

$^1/_2$9 Uhr Abends betrug Blutdruck 115, Puls am Herzen und Radialis 128.

$^1/_2$12 Uhr Nachts siehe auf Seite 154 zugehörende Curve II (Fall 18): Blutdruck 115, Puls am Herzen und an Radialis 124.

Zufälliges, spontanes Aufhören des Anfalles war noch um so unwahrscheinlicher, als nach der Aussage des Pat. ähnliche frühere Anfälle viel länger andauerten.

In einem späteren ähnlichen Anfall wurde einige Minuten nach dem Anfall Blutdruck gemessen und Pulsfrequenz bestimmt, sofort intravenös injicirt und nach wenigen Minuten wieder Blutdruck und Pulszahl registrirt. Diese Zahlen zeigten als Belege für das gebesserte Befinden, dass der Anfall durch die Injection coupirt worden war.

7. Juni 1904, Abends $8^1/_4$ Uhr plötzlich einsetzender heftiger Anfall von Asthma cardiale, nachdem sich Pat. die vorhergehenden Tage leidlich befunden hatte.

Während dem Anfall ergiebt Abends 8,30 Uhr: Pulszahl 132, Blutdruck 100, Respiration 40. Pat. fühlt sich äusserst schlecht, athmet in sitzender Stellung äusserst mühsam. Hülfsathmungsmuskulatur in extremer Action. Im Gesicht kalter Schweissausbruch.

Abends 8,36 Uhr: Injection von 0,3 mg Digalen in die rechte Vena mediana. 10 Minuten nachher fühlte sich Pat. bedeutend gebessert. Die Respirationsfrequenz war zwar noch hoch, Pat. empfand aber nicht mehr die Dyspnoe in so beängstigender Weise.

Abends 8,46 Uhr (10 Min. nach der Injection) betrug

Pulszahl	96	gegen	132	vor der Injection,
Blutdruck	120	„	100	„ „ „
Respiration	36	„	40	„ „ „

Die Nacht verbrachte Pat. in mässig gutem Zustande, ähnlich wie in den anfallslosen Zeiten; die folgenden Tage bekam Pat. Digitalis im Infus. Mässige Dyspnoe blieb bestehen. Am 11. Juli 1904 drang Pat. auf Entlassung. 7 Tage nachher starb Pat. zu Hause, wahrscheinlich in einem Anfall von Athma cardiale. Es handelte sich demnach um einen sehr schweren Herzfall. Ich hebe dies hervor zur richtigen Beurteilung des angegebenen neuen therapeutischen Verfahrens.

Local blieben die Injectionen ganz reactionslos.

19. Schlosser, 51jährig. Emphysem. Herzinsufficienz. 27. Juni bis 7. Juli 1904 †.

Dyspnoe, vor ca. 4 Jahren zum ersten Mal auftretend. Seit Februar 1904 Oedeme. In den letzten 8 Tagen nahmen Dyspnoe und Oedeme sehr stark zu.

Starker Bierpotus. Lues negirt.

Status vom 27. Juni: Habitus apoplecticus, starke Cyanose. Starke Oedeme der Beine, der Bauchhaut, des Penis und Scrotums. Auch in Bettruhe starke Dyspnoe. Hände und Nasenspitze kühl. Leichter Icterus der Scleren.

Emphysema pulmonum. Husten mit Expectoration eines glasig-schleimigen Sputums. Absolute Herzdämpfung sehr klein. Spitzenstoss nicht nachweisbar.

Tiefe Herzdämpfung ergiebt: obere Grenze unsicher; links 2 Finger breit nach aussen von der Manillarlinie; rechts $1^1/_2$ cm ausserhalb des rechten Sternalrandes.

Herzaction regelmässig, keine Geräusche.

Puls 124, regelmässig, Blutdruck 120.

Ascites. Oedeme der Bauchhaut.

Leber überragt den Rippenbogen um 3 Querfinger.

Milzgrösse nicht bestimmbar.

Urin: Etwas Albumen.

Am 27. und 28. Juni keine Therapie, Diurese während diesen Tagen ca. 200 ccm.

Am 29. Juni 1904	I. intravenöse Digaleninjection;	Abends 8,0	1,5 mg injiciert.
„ 30. „ „	II. „ „	„ 8,3	3 „ „
„ 1. Juli „	III. „ „	Nachm. 3,38	4,5 „ „
„ 3. „ „	IV. „ „	Morgens $^1/_2$11	3 „ „

Die Diurese stieg vorübergehend auf 900.

Der Blutdruck stieg, besonders nach den grossen Dosen der III. und IV. Injection; die Frequenz des Pulses wurde nicht wesentlich beeinflusst.

Im Folgenden die näheren Angaben:

29. Juni 1904. Abends $^3/_4$8 Uhr, vor der I. intravenösen Injection betrug Blutdruck 85, Puls 108 regelmässig, Respiration 24; — Abends 8,00: intravenöse Injection von 1,5 mg Digalen; — 8,2: Blutdruck 90, Puls 100 regelmässig, Respiration 22; — 8,8: Puls 100; — 8,11: Blutdruck 90, Puls 104 regelmässig, Respiration 18; — 8,22: Puls 100; — 9,00: Blutdruck 90, Respiration 20; — Nachts $^3/_4$12: Blutdruck 85, Puls 100 regelmässig.

30. Juni 1904. Abends 8,00 Uhr: Blutdruck 95, Puls 100; — 8,3: intravenöse Injection von 3 mg; — 8,7: Blutdruck 95, Puls 104; — 8,35: Blutdruck 110, Puls 100 regelmässig, gross. Pat. selbst fühlt nichts Besonderes; — 10,30: Blutdruck 100, Puls 104.

1. Juli 1904. Nachm. 3,30 Uhr: Blutdruck 100, Puls 100, regelmässig; — 3,38: 4,5 mg Digalen in rechte Vena mediana; — 3,55: Blutdruck 105, Puls 100; — 4,36: Blutdruck 110, Puls 108; — 5,15: Blutdruck 100, Puls 108; — Abends 9,00: Blutdruck 105, Puls 104; — Nachts 12,30: Blutdruck 130, Puls 112 regelmässig, Respiration 22.

3. Juli 1904. Morgens $^1/_2$11 Uhr: Blutdruck 140, Puls 100 regelmässig, sehr kräftig. Keine Besserung des Krankheitszustandes.

Injection von 3 mg Digalen intravenös. Die Injection gelingt, trotzdem die Vene auch nach Stauung nicht sichtbar ist. Alle intravenösen Injectionen verliefen local reactionslos.

Vom 4. bis 7. Juli bekam Pat. Calomel. Die Diurese kam nicht in Gang.

Puls und Befinden des Pat. zeigte während diesen Tagen nie Symptome von Digitalisvergiftung.

Am Morgen des 7. Juli Puls noch regelmässig, gross.

Am Nachmittag Verschlechterung. Exitus letalis.



Section ergab: Flüssigkeit des Bauches, 150 ccm. Leberoberfläche glatt. In linker Pleurahöhle 250 ccm eines serösen Ergusses. Lungenödem. Im Herzbeutel reichliches Serum.

Lungenemphysem. In den abhängigen Lungenpartien Infarkte.

Herz gross und zwar ist rechter Ventrikel vergrössert. Ventrikellänge 14 cm. Breite des Herzens vorn 12 cm, 10 cm fallen auf den rechten Ventrikel. Auf dem rechten Ventrikel ausgedehnte Sehnenflecken, rechts ist die Ventrikelwand stark verdickt trotz grosser Erweiterung des Lumens. Linker Ventrikel nicht vergrössert, mittlere Dicke der Wand, Wand schlaff. Alle Klappen zart. Myocard braunroth, nicht fleckig, nicht besonders undurchsichtig. Die Herzveränderungen werden, weil nur rechts befindlich, als Folgen des Emphysems aufgefasst.

Leber: Oberfläche glatt, steif. Auf der Schnittfläche ziemlich ikterisch. Centrale Teile etwas roth, nicht eingesunken.

Milz: Stauungsinduration.

Nieren von mittlerer Grösse, steif, Schnittfläche braunroth, frei von Herden.

Die angeführten Fälle beweisen, dass es durch die intravenösen Digaleninjectionen möglich ist, schon nach wenigen Minuten therapeutische Digitaliswirkung zu erzielen. Gewöhnlich trat schon 5 Minuten nach der Injection, in einem Fall nach 2 Minuten messbare Blutdrucksteigung ein.

Nach Dosen von 1,5—3 mgr bei der ersten Injection hielt die nach Riva-Rocci messbare Blutdruckerhöhung gewöhnlich ca. 24 Stunden an. Nach einer zweiten Injection am folgenden Tage wurde stets wieder neue plötzlich einsetzende Blutdruckerhöhung erzielt. Im Falle No. 15 war die messbare Blutdrucksteigerung 27 Stunden nach der zweiten Injection wieder ganz abgefallen. Die glänzende Diurese dauerte aber mehrere Tage ohne weitere Injectionen oder andere Medicamente fort. Bei Fall No. 16 bestand noch 7×24 Stunden nach der zweiten Injection messbar gesteigerter Blutdruck.

Die Blutdruckerhöhung, die gewöhnlich 5 Minuten nach der Injection schon als deutlich erhöht bestimmt wurde, erreichte ihr Maximum nach $^1/_2$—1 Stunde. Dann sank der Blutdruck langsam wieder ab, oder verblieb noch längere Zeit auf der gleichen Höhe, oder stieg, wie bei Fall No. 19 nach der dritten Injection, die nächsten Stunden noch ganz bedeutend an.

Weitere Einzelheiten sind aus den Krankengeschichten und den im Folgenden beigelegten Blutdruckcurven zu ersehen, in denen zum Theil auch die zugehörigen Puls- und Urincurven verzeichnet sind. Die ersten Curven umfassen die Zeit unmittelbar nach der Injection; die letzten Curven, wie zu ersehen ist, viel längere Zeiträume.

Durch die hohen, intravenös injicirten Dosen, welche rasche und deutliche Blutdruckerhöhung machen, wurde die Pulsfrequenz gewöhnlich nur wenig oder gar nicht beeinflusst. Sehr beträchtliche Pulsverlangsamung trat einzig bei Fall No. 16 auf. 21 Stunden nach der ersten Injection war die Pulsverlangsamung deutlich. 12 Stunden nach der zweiten Injection (45 Stunden nach der ersten) betrug die Pulsfrequenz



39 als Minimalzahl. Der Puls war dabei regelmässiger als vor den Injectionen, die Frequenz stieg langsam wieder an und es traten keine unangenehmen Nebenerscheinungen auf. Bei Fall No. 19 trat trotz der hohen und wiederholten Dosen (als Maximaleinzeldosis wurden 4,5 mg injicirt) keine Beeinflussung der Pulsfrequenz auf.

Die Curven ergeben die Blutdrucksänderung während der ersten Stunden nach der intravenösen Digaleninjection. ——— Blutdruck.
Die Abscisse ist in Abstände eingetheilt, welche der Zeit von 5 Min. entspr. sollen.

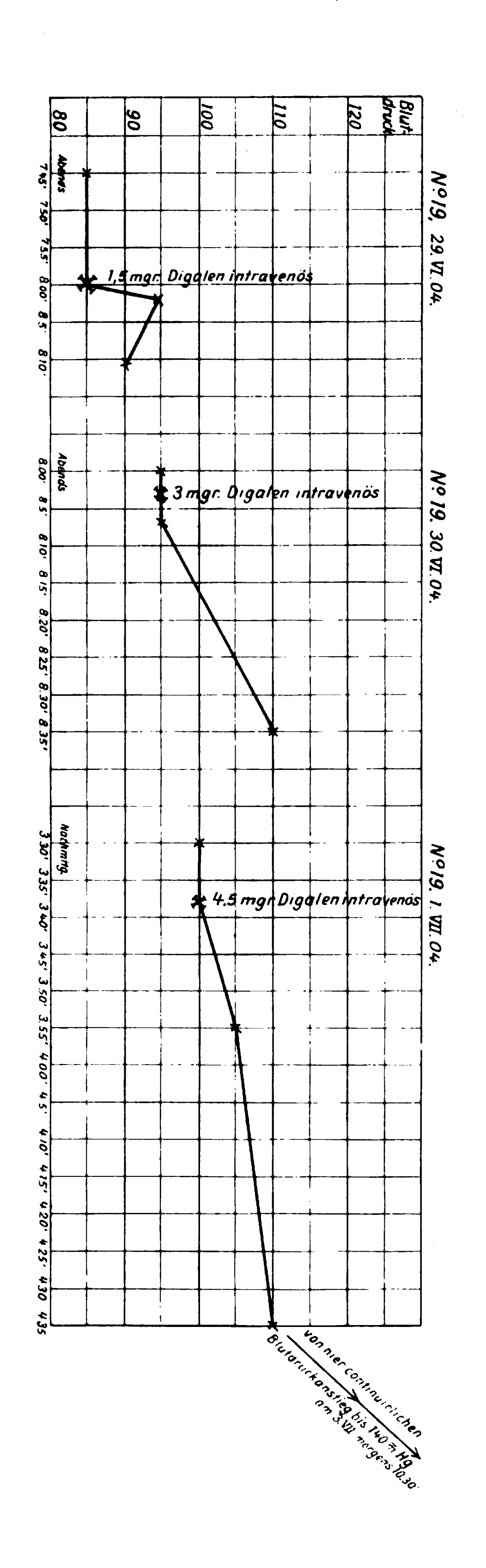


Die Steigerung des Blutdrucks beruht nach Schmiedeberg auf der gesteigerten Herzthätigkeit allein. Neuere Autoren (Gottlieb und Magnus[1]) zeigten, dass die Drucksteigerung nach Digitalis ausser durch verstärkte Herzthätigkeit auch durch Contraction der peripheren Gefässe zu Stande komme.

Nach diesen Untersuchungen kommt dem Digitoxin eine besonders starke Gefässwirkung zu. Neben dem Splanchnicusgebiet nehmen beim Digitoxin auch die Gefässe der Körperperipherie

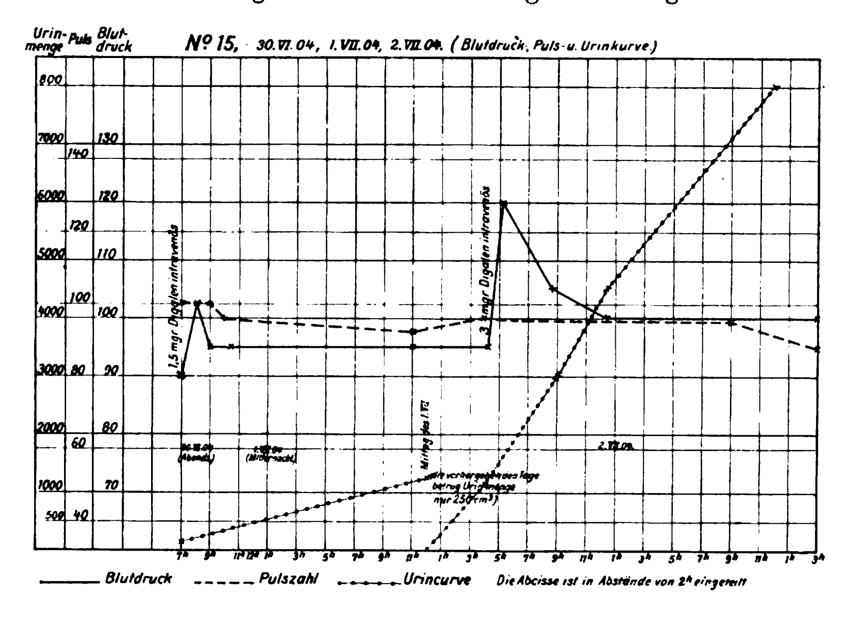
1) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 47. 1902.

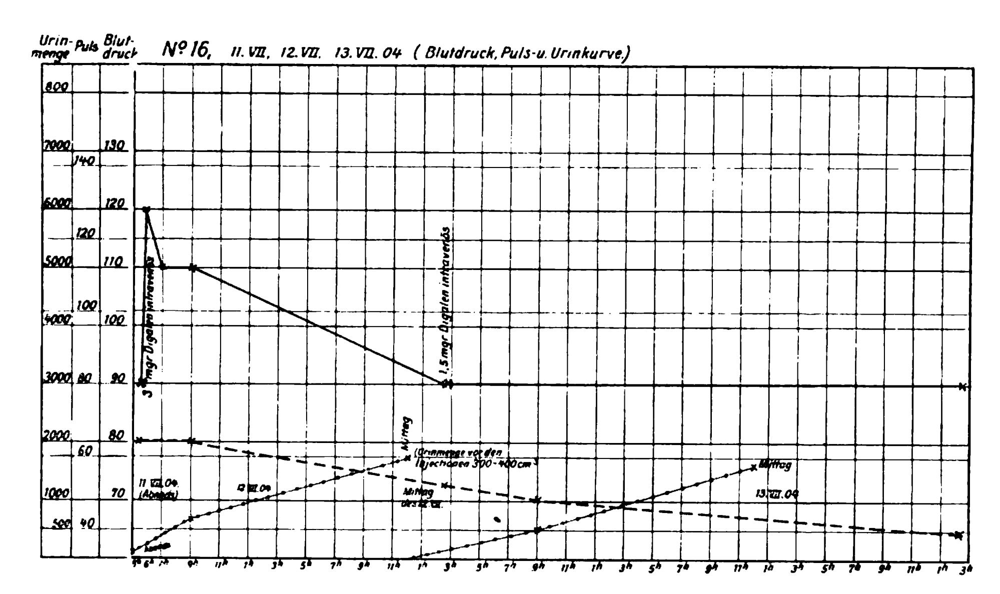




Blutdruck
80
90
100
110
120
Nº 19. 29. VI. 04.
1,5 mgr. Digalen intravenös
Nº 19. 30. VI. 04.
3 mgr. Digalen intravenös
Nº 19. 1. VII. 04.
4,5 mgr. Digalen intravenös

an der Verengerung theil, im Gegensatz zu Strophantin und Digitalin, welche nur auf die Organe der Bauchhöhle gefässverengend wirken.





Die Abscissen sind in Abstände von 2 Stunden eingeteilt.

——— Blutdruck, – – – – – Pulszahl, ... Urincurve.

Die Urincurve beginnt stets Mittags von Null, weil Mittags die 24-Stunden Urinmenge gemessen und die Bestimmung von neuem begonnen wurde.

Die grösste Bedeutung haben die intravenösen Digitalisinjectionen bei Fällen von acuter Herzschwäche, also beim Asthma cardiale! Hier wäre Digitaliswirkung therapeutisch in erster Linie erwünscht. Bis jetzt konnte aber Digitalis für den Anfall selbst nicht in Betracht kommen, weil die Wirkung viel zu verspätet eintritt. Durch die intravenösen



Digitalisinjectionen ist die Möglichkeit gegeben, beim Asthma cardiale fast augenblicklich ins Herz die wirksame Digitalis einzuführen und den erschlaffenden linken Ventrikel zu verstärkter Thätigkeit zu beleben.

Bei der grossen Gefahr, den solche Asthma-Anfälle, wie leider viele Beispiele zeigen, mit sich bringen, kann die intravenöse Injection lebenrettend wirken.

Fall No. 18 zeigt einen Erfolg bei Asthma cardiale. Besonders im zweiten Anfall war die fast plötzliche Besserung nach der Injection auffällig und konnte der intravenösen Digaleninjektion zugeschrieben werden. Innerhalb weniger Minuten nach dieser war der Blutdruck von 100 auf 120 gestiegen. Die Pulszahl sank 10 Minuten nach der Injection von 132 auf 96. Die Respirationsfrequenz sank von 40 auf 36, die subjective Dyspnoe schwand, Patient verlor den ängstlichen Gesichtsausdruck, blieb beruhigt im Bett liegen, während er vorher nur in sitzender Stellung äusserst mühsam athmen konnte. Nach dem Anfall verschwand die Dyspnoe nicht ganz und blieb in Folge der fortgeschrittenen Compensationsstörungen bestehen, wie an den anfallsfreien Tagen. Der plötzlich einsetzende und zu besorgnisserregender Höhe sich steigernde Anfall von Asthma cardiale war und blieb durch die intravenöse Digaleninjection coupirt.

Ich injicirte Digalen intravenös auch bei bedrohlichen Herzcollapsen Typhuskranker; bei Lungenödem, bei Pneumonie und in anderen Fällen, welche dringende Digitalisindication boten. Stets schien wenigstens vorübergehender Erfolg einzutreten, ausschlaggebend musste die Grundkrankheit sein. Bei einem Typhuskranken konnte man die momentane Pulsverbesserung aus der Pulscurve ablesen, indem die Pulswelle nach der Injection keine Andeutung von Dicrotie mehr zeigte.

Bei den intravenösen Injectionen mit Digalen war besondere Vorsicht geboten, um eine gefährliche Digitalisvergiftung zu vermeiden. Eine solche wäre deshalb besonders verhängnissvoll, weil sie durch kein Mittel bekämpft werden kann.

Bei den intravenösen Digaleninjectionen kommt die ganze auf 1 mal eingespritzte Menge plötzlich zur Herzwirkung. Nach den Untersuchungen, welche Osswald Loeb[1]) an Katzen anstellte, zeigte Digitoxin im Gegensatz zu Strophantin, auch für die Kranzgefässe des Herzens, energisch verengernde Wirkung. Ebenso hat Digitoxin, wie Thierversuche von Magnus und Gottlieb[2]) ergeben, auch im Gehirn gefässverengernde Wirkung.

Diese Befunde mussten bei der klinischen Prüfung eines als Digitoxin wirkenden Körpers, speciell bei intravenöser Application, in Betrach- gezogen werden.

1) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 51. 1903.
2) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 48.



Digitoxininjectionen, welche die Coronargefässe stark verengern würden, würden auch bei hohem Einstromdrucke die Herzdurchblutung und Herzleistung verschlechtern. Die günstige Beeinflussung der Herzleistung bei unseren Versuchen und das Fehlen von Symptomen, welche auf mangelhafte Circulation im Gehirn schliessen liessen, sprechen bei der von uns angewandten therapeutischen Dosen des Digitoxin um solulibile Cloetta, gegen eine dadurch hervorgerufene in Betracht fallende Gefässverengerung der Coronararterien und Hirngefässe.

Zur Entscheidung von klinischen Fragen über Digitaliswirkung scheinen mir die intravenösen Digitalisversuche deshalb besondere Bedeutung zu haben, weil wir bei der intravenösen Injection unabhängig sind von der Resorption und deshalb genau die Mengen kennen, welche wir zu einer bekannten Zeit auf's Herz einwirken lassen. Bei den Thierversuchen über Digitalis wurden die wichtigsten Errungenschaften durch directe Blutinjectionen erreicht. Es ist zu hoffen, dass die von mir eingeführten intravenösen therapeutischen Digitalisinjectionen die klinischen Erfahrungen über Digitalis verschärfen und erweitern werden. Es wären jedenfalls auch noch einmal therapeutische Versuche mit Digitalin. verum (Schmiedeberg) in intravenöser Injection zu machen. A priori, d. h. nach den starken Wirkungen des Digitalins in dieser Form bei Thieren angewendet, wäre auch beim Menschen von dem Digitalin in intravenöser Injection viel zu erwarten.

Die Dauer der Wirkung bei den intravenösen Digitalisinjectionen ist aus den einzelnen Fällen und aus der an diese anschliessenden zusammenhängenden Besprechung zu ersehen, sowie aus der folgenden zusammenfassenden Tabelle über die intravenös behandelten Kranken.

(Siehe umstehende Tabelle.)

Auffallend sind die für einen Digitoxinkörper überhaupt und im Vergleich zu den Dosen bei den subcutanen Injectionen, ganz ausserordentlich hohen Dosen, welche für die intravenöse Digalentherapie nothwendig sind. Ich injicirte die hohen Dosen intravenös erst, nachdem ich bei vielen vorangehenden vorsichtigen Versuchen mit ganz kleinen und kleinen Dosen nie einen therapeutischen Erfolg, überhaupt keine deutliche Wirkung gesehen hatte. Es ist demnach möglich, dass bei den intravenösen Injectionen (maximale Injection pro dosi betrug 4,5 mg) sehr bald ein Theil der wirksamen Substanz wieder ausgeschieden wird. Bei den kleinen in Betracht kommenden Mengen des Digitoxins und dessen leichter Zersetzlichkeit im Körper, ist es vorläufig nicht möglich, über die Ausscheidung directe Kenntniss zu gewinnen.

Ich habe mit gleich grossen Dosen bei innerlicher oder subcutaner Anwendung des Digalens keine systematischen Versuche gemacht, welche zu directer Vergleichung mit der Wirkung bei hohen, intravenös injicirten Dosen benutzt werden könnten. Innerlich benutzte ich Digalen



Tabelle der mit intravenösen Digalen-

15. Heizer i. einer Brauerei, 53 J. 28. Juni 04 bis 23. Juli 04. Myodegeneratio cordis.	I. Injection (1,5 mg). Blutdruck nach 5' von 90 auf 95 „ 1 h „ 90 „ 105 „ 2 h wieder „ 95 bleibt auf 95 bis zum andern Nachmittag (2. Injection).	II. Injection (3 mg). Blutdruck nach 5' von **95** auf **110** „ 15' auf 105 „ 1 h „ 120 „ 8 h „ 100 „ 27 h „ 90 (deutl.)	
16. D. gleiche Pat. wie No. 5. 27 J. Mitralstenose u. Insuffic., relative Tricuspidalinsufficienz.	I. Injection (3 mg). Blutdruck nach 5' von 90 auf 115 „ 20' „ 120 „ 40' „ 110 „ 4 h „ 110 „ 21 h „ 90	II. Injection (1,5 mg) Blutdruck nach 5' von 90 auf 95 „ 15' „ 100 „ 1 h „ 100 „ 7 h „ 110 „ 2 × 24 h „ 110 „ 7 × 24 h „ 100	
17. Frau, 15 J. Arteriosklerose. Eintritt am 24. Juni 04.	I. Injection (0,4 mg). Blutdr. nach 15' (vorh. n. bestimmt) von 170 auf **190**. Nach 1 h Blutdruck **190** (es wurden in der 1 h noch 2 × 0,4 injicirt ohne nachfolgende Blutdruckerhöhung). Nach 4 h Blutdruck **190**. Nach 24 h (vor neuer Inject. von 1,2 mg) Blutdruck 165.	Injection am 2. Tag (1,2 mg). Blutdruck nach 35' (vorher n. bestimmt) von 165 auf 180 nach 16 h „ 175 „ 27 h „ 180	
18. Küfer, 44 J. 18. Mai 04 bis 12. Juni 04. † 11. Juni 04. Asthma card.	I. Injection von 0,2 mg (im Anfall von Asthma cardiale, 3/4 h nach Beginn des Asthmas) 3/4 h nach Injection (vorher n. bestimmt): Blutdruck von 100 auf 115 nach 4 h Blutdruck 115	II. Injection (6 Tage nach der ersten) während Anfall von Asthma cardiale, 30' nach Beginn des Asthmas. 10' nach Inject. Blutdr. von **100 auf 120**.	
19. Schlosser, 51 J. 27. Juni 04 bis 7. Juli 04. † Emphysem. Herzinsufficienz.	I. Injection (1,5 mg). Nach 2' Blutdr. von 85 auf 95 nach 10' auf 90 „ 1 h „ 90 nach **24 h** (vor 2. Injection) auf 95.	II. Injection (3 mg). Blutdr. nach 4' von 95 auf 95 „ 30' auf 110 „ 12 h „ 100 „ 19 h (vor 3. Inj.) auf 100	III. Injection **4,5 mg.** Nach 17' (vorh. n. bestimmt) Blutdr. von 100 auf 105 nach 1 h „ **110** „ **9 h** „ **130** „ 43 h „ **140**

Sämmtliche intravenösen Injectionen verliefen local

bei einem einzigen Patienten und zwar in ähnlicher Versuchsanordnung, wie Koppe[1]) das krystallinische Digitoxin in seinem berühmten Selbstversuche. Ich suchte dadurch einen Vergleich des neuen löslichen Digitoxins mit dem alten wasserunlöslichen zu erhalten. Ich gab einem Patienten (Carcinoma ventriculi; Beinödeme) innerlich am

18. Juli 0,5 mg Digalen. Puls vor der Digalenbehandlung 80, ganz regelmässig — Blutdruck 90.

Am 19. Juli 1 mg Digalen innerlich: Puls 96, ganz regelmässig — Blutdruck 90.

Am 20., 21., 22. Juli kein Digalen. Am 21. August betrug der regelmässige Puls 80, Blutdruck 85.

Am 23. August Verabfolgung von 2 mg Digalen per os. Kurz vorher betrug der ganz regelmässige Puls 72. Blutdruck 85.

Am 24. August: Puls 88, regelmässig. Blutdruck 100. — Später 4 mg Digalen per os. (Abends 7 Uhr.)

1) Archiv f. experim. Pathol. und Pharmacol. Bd. III, 1875.

injectionen behandelten Fälle.

Erhöhung der Urinmenge schon nach I. Injection, Entwässerung, anhaltende gute Diurese.	Pulsfrequenz ergiebt weder sofort nach den Injectionen, noch später Verminderung.	Oedeme und Compensationsstörungen schwanden. Grosse, andauernde Besserung nach 2 einmaligen local reactionslosen Injectionen.	—
Anstieg d. Diurese schon nach $3^1/_3$ h! gute Diurese auch die folgenden Tage.	Nach 21 h deutliche Pulsverlangsamung. 12 h nach der 2. Injection Pulsverlangsamung (39) am stärksten. — Dann wieder Anstieg zu normaler Höhe.	Oedeme schwanden. Andauernde grosse Besserung d. Compensationsstörungen	Pat. reagirte auch auf Digalen subcutan, auf Digitalisinfus u. T. Strophanti (engl. Präparat [s. erste Tabelle]).
—	Nach 18 h leichte Pulsverlangsamung (von ca. 120 auf ca. 100), nach 40 h keine merkliche weitere Pulsverlangsamung mehr.	Besserung. (Pat. litt nach der Cur weniger an Dyspnoe, Respirationsfrequenz von 30 zu Anfang auf 18 nach 40 h.) Besserung aber nur vorübergehend.	—
—	Nach I. Injection Puls von 148 auf 128 gesunken in 45' (vorher n. bestimmt), nach 4 h Puls 124). Nach II. Injection Puls in 10' von **132 auf 96**. (Respiration von 40 auf 36 in 10'.)		—
Diurese nach 3 u. 4 Tag. von ca. 200 nur auf 800 und 900 ccm gestiegen.	Pulsfrequenz und Puls nicht beeinflusst.	Keine Besserung des Krankheitszustandes.	—

reactionslos. Nie Intoxicationserscheinungen.

25. August Abends 8 Uhr: Puls 44, regelmässig, Wohlbefinden (kein Brechen, keine Durchfälle).

26. August: Puls 48, sehr unregelmässig, P. fühlt sich wohl. Blutdruck 85.

Die beigefügte Curve (S. 166) wurde am 26. Juli 04 Abends $^1/_2$8 Uhr aufgenommen. In der Folge stellten sich keine schweren Vergiftungssymptome ein, ganz allmälig ging die Pulsfrequenz wieder in die Höhe.

Bei dieser innerlichen Application des Digalens traten nach $7^1/_2$ mg, in 7 Tagen gegeben, deutliche Intoxikationserscheinungen auf, wie sie bei ähnlichen Dosen bei den intravenösen Injectionen nicht zu beobachten waren. Trotz der höheren Dosen erfolgten keine so heftigen Intoxikationserscheinungen wie in dem Koppe'schen Falle mit krystallinischem Digitoxin.

Bei den subcutanen Injectionen konnten wir keine Controllversuche mit hohen Digalendosen machen, da das Mittel nur eine geringe Concentration hat (1 cm^3 = 0,3 mg). Bei den grossen Massen, die hätten

injicirt werden müssen, wäre die Schmerzhaftigkeit zu gross gewesen. Unabsichtlich spritzten wir einmal 2,1 mg = 7 ccm Lösung statt intravenös subcutan ein. Sofort traten äusserst heftige Schmerzen auf, die in gleicher Intensität die ganze Nacht anhielten. Am folgenden Tag trat vorübergehende Fiebersteigerung auf 38,2 auf. Der ganze Arm wurde ödematös. Besserung trat erst nach einigen Tagen ein. In diesem einzigen Falle, in dem subcutan eine Dosis injicirt wurde, welche gleich hoch sonst nur bei den intravenösen Injectionen angewandt wurde, beobachteten wir ausser den localen Erscheinungen keine besondere Wirkung des Digalens. Wahrscheinlich war die Resorption durch das rasch auftretende Oedem sehr behindert.

Nachdem der Anfang zur intravenösen Digitalistherapie, die ihre grossen Vortheile haben kann, gemacht ist, müssen weitere Versuche erst ergeben, wie sich andere Herzmittel, speciell der Digitalisgruppe, zur intravenösen Injection eignen. Die Idee das bisher nur theoretisch allgemein geschätzte krystallinische Digitoxin auf intravenösem Wege in die Gewalt zu bekommen, ist verlockend. Die Schmerzhaftigkeit, Verzögerung der Resorption und wahrscheinlich auch die starken Cumulirungserscheinungen werden bei den intravenösen Injectionen wegfallen. Die Wasserunlöslichkeit kann nicht mehr in Betracht kommen, weil der Alkohol als Lösungsmittel in den kleinen nothwendigen Dosen keinen Nachtheil bringen wird. Immerhin dürfen bei dem krystallinischen Digitoxin seine localen heftigen Reizerscheinungen nicht ganz ausser Betracht gelassen werden. Wenn die eingespritzte Flüssigkeit schädigend auf die Venenwand wirkt, selbst nur an der Injectionsstelle, so ist damit die grosse Gefahr der Thrombosenbildung gegeben. Bei einer therapeutischen intravenösen Injection darf das Medicament auch keine Blutgerinnung und keine Schädigung der körperlichen Blutelemente machen.

Bei der subcutanen Injection erwies sich das Digitoxinum solubile Cloetta bei meiner erstmaligen klinischen Durchprüfung als ein für die verschiedenen Formen der vom Herz ausgehenden Circulationsstörungen sehr beachtenswerthes, zu empfehlendes neues Digitalispräparat mit besonderen Vorzügen. Die intravenösen Injectionen können bei dringenden Indicationen für Digitaliswirkung von der grössten Bedeutung sein. Der practischen Anwendung der intravenösen Digaleninjectionen entsteht grosser Vortheil durch ihre absolute Schmerzlosigkeit und der Beschränkung auf eine einzige Injection während 24 Stunden.

XV.

Aus der Strassburger medic. Klinik (Director: Professor Dr. Naunyn).

Ueber das Vorkommen von Blutspuren in den Darmabgängen von Typhuskranken und deren Bedeutung.

Von

Dr. **Cesare Petracchi** aus Varese,

Volontärassistent an der Klinik im Wintersemester 1903—1904.

Zum Nachweis von Blutspuren in den Fäces wurde aus der Basler Klinik von Rossel[1]) die Aloinreaction empfohlen. Die Zuverlässigkeit und verhältnissmässige Einfachheit dieser Probe verschafften ihr auch Eingang in die Strassburger Klinik. Insbesondere wurde sie bei den zahlreichen Typhuskranken, die im Herbst 1903 dortselbst behandelt wurden, systematisch angewandt.[2])

Wir befolgten dabei genau die Rossel'schen Vorschriften; vorher wurden aber die zur Untersuchung kommenden Stuhlportionen (ca 20 cm^3 des flüssigen Stuhles) wegen ihrer Infectiosität mit Alkohol eingedampft, darauf erst die eingetrocknete Masse mit Aether entfettet, dann mit Essigsäure digerirt und mit Aether ausgezogen; der essigsaure Aetherextrakt wurde zu gleichen Theilen mit 2procentiger alkoholischer Aloinlösung und mit 1—2 cm^3 altem Terpentinöl versetzt und 10 Minuten lang geschüttelt; eine in dieser Zeit eintretende Röthung der Flüssigkeit (letztere konnte auch in recht anschaulicher Weise zur Röthung von Wattebäuschchen oder Filtrirpapierstreifen verwandt werden) ist das Zeichen, dass im untersuchten Stuhl Blut vorhanden war.

Untersucht wurden nun die Darmabgänge von 18 Patienten, durchschnittlich jeden zweiten Tag, sofort nach ihrer Aufnahme bis zu ihrer Entfieberung. In 10 Fällen wurden keine Blutspuren mit der Aloinreaction entdeckt. Diese 10 Fälle genasen sämmtlich; was die Schwere der Erkrankung betrifft, waren 2 sehr schwer, 4 mittelschwer und 4 nur leicht befallen.

1) Rossel, Arch. f. klin. Med. 76, 505.

2) Die Guajacprobe, die in einzelnen Fällen parallel angewandt wurde, gab nicht immer ein positives Resultat.



Ueber die 8 anderen Fälle, bei denen Aloinreaction auftrat, giebt folgende Tabelle am besten einen Ueberblick:

Name	Art der Erkrankung	An welchem Krankheitstag trat ein: Aloinreaction	ohne weiteres sichtbare „Darmblutg."	Beeinflussung von Puls- u. Temperaturcurve
1. Marie M.	sehr schwerer Fall	14. 15. 16. 17. 18. 19. 21. 25. 28. 30. 32. 33. 40. 42.	17. 18. 19.	Am 14. Tag steigt die Pulscurve um 12 Schläge
2. Anna M.	sehr schwerer Fall (Exitus)	13. 15. 16. 17. 18. 20. 22. 23.	18. 22.	Am 13. und 14. Tag collapsartig. Temperaturabfall; Puls- u. Temperaturcurve kreuzen sich
3. Joseph M.	sehr schwerer Fall (Exitus)	8. 9.	keine	Keine
4. Joseph E.	mittelschwerer Fall	8. 9.	Keine	Am 8. und 9. Tag steigt die Pulscurve um 10 bis 20 Schläge
5. Jacob Z.	mittelschwerer Fall	15. 16. 18. 21. 23. 28.	16.	Keine.
6. Elise C.	mittelschwerer Fall	9. 10.	Keine	Am 9. Tag steigt die Pulscurve um 20 Schläge
7. Marie W.	sehr schwerer Fall (Exitus)	6. 7. 8. 9. 11. 24.	8.	Am 6. Tag steigt die Pulscurve um 22 Schläge
8. Joseph St.	sehr schwerer Fall	12. 14.	Keine	Keine

Wir haben also 10 Fälle ohne Aloinreaction; davon sind 2 sehr schwer, 4 mittelschwer, 4 leicht; 8 Fälle mit Aloinreaction; davon sind 5 sehr schwer, 3 mittelschwer. Es scheint also, dass das Vorhandensein von Blutspuren in den Darmabgängen mit der Schwere des Falles in Zusammenhang steht. Damit wollen wir aber nicht sagen, dass auch der geschwürige Process im Darm des Erkrankten besonders intensiv sein muss: in den 3 zur Section gekommenen Fällen waren im Gegentheil die Darmgeschwüre weder sehr zahlreich noch besonders tief; es ist eher anzunehmen, dass der Infect an und für sich die Ursache für diese erhöhte Neigung zu Blutungen ist.

Andererseits werden gewöhnlich bei einer Blutung Geschwüre vorhanden sein, und so sehen wir auch, dass die Aloinreaction am häufigsten auftritt zu der Zeit, wo wir annehmen können, dass die Geschwürsbildung in vollem Gange war. Wir fanden nämlich die Aloinreaction:

In der 1. Woche 2 Mal
„ „ 2. „ 13 „
„ „ 3. „ 15 „
„ „ 4. „ 7 „
„ „ 5. „ 3 „
„ „ 6. „ 2 „



Interessant ist auch das Verhältniss des zeitlichen Auftretens der Aloinreaction zum Eintritt grösserer, ohne Weiteres sicher erkennbarer Darmblutungen: in der Hälfte der Fälle folgten solche 1—5 Tage auf das erste Auftreten der Aloinreaction.

Sehr wichtig scheint uns für ihre Verwerthung die Combination mit einem andern Symptom, nämlich mit Erhöhung der Pulsfrequenz: in vier Fällen wurde nämlich gleichzeitig mit dem Auftreten der Aloinreaction ein Steigen der Pulscurve um 12—22 Schläge beobachtet; in 3 von diesen 4 Fällen erfolgte eine ausgiebige Darmblutung.

Im Fall No. 5, wo das Ansteigen der Pulscurve unterblieb, war die folgende Darmblutung auch nur unbedeutend.

Ein absolut sicheres Vorzeichen scheint die Coincidenz dieser zwei Symptome jedoch nicht zu sein: Im Fall No. 6 bleibt die erwartete Darmblutung aus, obwohl eine Aloinreaction vorhanden und der Puls um 20 Schläge gestiegen war.

Trotzdem scheint uns die Verwerthung der Combination dieser zwei Symptome als praemonitorisches Zeichen einer Darmblutung practisch werthvoll zu sein: sie war für uns keine absolute Indication, die Kaltwassertherapie sofort aufzugeben, doch eine Mahnung, diese Procedur vorsichtig anzuwenden.



XVI.

Aus der Strassburger medic. Klinik (Director: Professor Dr. Naunyn).

Ueber die diagnostische Bedeutung der baktericiden Eigenschaften des Blutserums Typhuskranker.

Von

Dr. med. **Kurt Laubenheimer,**

Volontärarzt an der Klinik vom Herbst 1903 bis Herbst 1904.

Seit langer Zeit ist es bekannt, dass das einmalige Ueberstehen von von Infectionskrankheiten in vielen Fällen dem Organismus Schutz diesen Krankheiten gegenüber gewährt. Dieser Schutz gegen eine erneute Infection wird vermittelt durch Eigenschaften, die das Blut während der Dauer einer Infectionskrankheit erlangt.

Hauptsächlich in Betracht kommen bei diesen Vorgängen ausser anderen „Antikörpern" die Bakteriolysine von R. Pfeiffer, Stoffe, welche befähigt sind, lebende Bakterien abzutödten und aufzulösen. Diese Reaction des Immunserums ist streng specifisch, d. h. Typhusbacillen werden nur durch Thyphusimmunserum, Choleravibrionen nur durch Choleraimmunserum beeinflusst.

Zahlreiche Arbeiten der letzten Jahre beschäftigen sich mit der Frage nach Herkunft und Wirkungsweise dieser bactericiden Stoffe. So zeigte R. Stern (1), dass das Blutserum von Typhusrekonvalescenten im Thierkörper schützende Wirkungen gegenüber der Typhusinfection ausübt. Diese Beobachtungen werden bestätigt von Chantemesse und Widal (2) und auch von R. Pfeiffer und W. Kolle (3), und von den erstgenannten Forschern auf das Serum von Typhuskranken ausgedehnt. Pfeiffer und Kolle weisen nach, dass Typhusimmunserum, gleichzeitig mit virulenten Typhusbacillen in die Bauchhöhle eines Meerschweinchens eingebracht, die Bacillen zur Abtödtung und Auflösung bringt. Metschnikoff (4) und Bordet (5) fanden, dass sich dieses „Pfeiffer'sche Phänomen" auch ausserhalb des Thierkörpers in vitro nachweisen lässt, wenn man dem Immunserum etwas frische Peritonealflüssigkeit oder frisches Blutserum zusetzt.

In den nächsten Jahren kamen verschiedene Forscher (6), welche sich um den Nachweis in vitro der specifischen „Zwischenkörper" oder



„Immunkörper" (Ehrlich), oder der „substance sensibilisatrice" (Bordet) im Serum Typhuskranker bemühten, zu zum Theil sich widersprechenden Ergebnissen.

Während nun die specifische Reaction einer anderen Gruppe von Antikörpern, den Agglutininen, schon längere Zeit diagnostisch verwerthet wird, erschien erst in jüngster Zeit eine Arbeit von Stern und Korte (7) über das Vorkommen von Zwischenkörpern in quantitativer Hinsicht und über die diagnostische Verwerthbarkeit der quantitativen Untersuchungen der Bakteriolysine. Die Verfasser sind dieser Frage durch Reagensglasversuche näher getreten.

Die benutzte Versuchsanordnung gleicht der, welche Neisser und Wechsberg (7) bei ihren Untersuchungen über die Wirkungsweise bactericider Sera anwandten. Die beiden Forscher studiren hierbei die schon früher (8) im Thierexperiment gefundene Thatsache, dass ein Zuviel des Immunkörpers für die Wirkung baktericider Sera schädlich ist. Sie konnten dasselbe Phänomen im Reagensglasversuch feststellen. Da die bei diesen Vorgängen in Betracht kommenden Verhältnisse auch bei den weiter unten mitgetheilten Versuchen in Berücksichtigung zu ziehen sind, möchte ich an dieser Stelle etwas näher auf die Untersuchungen von Neisser und Wechsberg eingehen. Es zeigte sich, dass dieselbe Menge des completirenden Serums, welche ausreicht, um eine bestimmte Menge des inactivirten Serums zu reactiviren, dieses completirenden Einflusses verlustig ging, wenn grössere Mengen Immunserum verwandt wurden. Und ebenso konnte die Wirkung eines normalen, an sich bactericiden Serums durch Zugabe grosser Mengen Immunserum aufgehoben werden. Es kann also einem äquivalenten, an sich abtödtenden Gemisch von Zwischenkörper und Complement seine Wirksamkeit entzogen werden, wenn man einen grösseren Ueberschuss von Zwischenkörper hinzufügt. Macht man aber das Gemisch durch weitere Zugabe von Complement wieder zu einem äquivalenten, so ist die abtödtende Wirkung auch wieder hergestellt. Es hängt somit diese Wirksamkeit ausser von den absoluten Mengen, in denen Zwischenkörper und Complement vorhanden sind, auch noch wesentlich von dem Verhältniss ab, in welchem die Mengen dieser beiden Stoffe zu einander stehen, wenigstens in dem Sinne, dass nicht bedeutend mehr Zwischenkörper als zugehöriges Complement vorhanden sein darf.

Zu gleichen Resultaten kam ich in einer früheren Arbeit über die Züchtung von Typhusbacillen in specifischem Serum (9) und bei den weiter unten mitgetheilten Versuchen. Es ist also nöthig, bei diesen Versuchen eine grössere Reihe von Verdünnungen anzuwenden, da gerade ein an sich hoch wirksames Serum in Folge „Complementablenkung" scheinbar unwirksam werden kann.

Der Mechanismus dieser Ablenkung des Complementes von der beabsichtigten Stelle ist nach M. Neisser (10) dann der, dass in einem



Gemenge von Bakterien, grossen Mengen von Amboceptor und Complement, das Complement auch von den vielen „freien" nicht an die Bakterien verankerten Receptoren gebunden wird, während ein Theil der an die Bakterien verankerten Receptoren nunmehr kein Complement mehr zur Verfügung hat, also nicht mehr baktericid wirken kann. Es entsteht auf diese Weise ein relativer Complementmangel.

Während Stern und Korte die Baktericidie des Blutserums Typhuskranker prüften, soll in Folgendem über Versuche berichtet werden, bei denen auch Paratyphusbacillen, Typus A und B, in den Kreis der Untersuchungen gezogen wurden. Stellt es sich doch immer mehr heraus, dass der „Paratyphus" sich zwar klinisch von dem echten Typhus nicht abgrenzen lässt, dass er aber dennoch eine selbständige Krankheitsform darstellt, verursacht durch specifische, von dem Typhusbacillus wohl unterscheidbare Mikroben. Die bisherige Unsicherheit der bakteriologischen Typhusdiagnostik beruhte nicht zum wenigsten auf der Unkenntniss dieser dem Typhusbacillus allerdings sehr nahe stehenden Bakterien.

Das Princip der Versuchsanordnung bei Prüfung eines Serums auf Baktericidie ist kurz folgendes: Zu gleichen Mengen Bouilloncultur wird in fallenden Mengen specifisches Serum hinzugesetzt und beobachtet, bei welcher Verdünnung noch eine deutliche Abnahme der Anzahl der Bacillen einer Controle gegenüber festzustellen ist. Die betreffende Verdünnung ist der baktericide Titer des Serums.

Es stehen nun mehrere Wege zu Gebote, um nach diesem Princip die baktericide Wirkung eines Serums auszuwerthen. Einmal kann man im hängenden Tropfen beobachten, bei welcher Verdünnung des Immunserums noch ein körniger Zerfall der Mikroben eintritt.

Eine zweite Methode ist die „bioskopische" von M. Neisser und Wechsberg (11) ausgearbeitet. Sie beruht auf der zuerst von Ehrlich und dann von vielen anderen Forschern demonstrirten Reductionskraft lebender Zellen und Organismen. Um z. B. das Reductionsvermögen lebender Leukocyten zu zeigen, vermischt man 0,5 ccm eines Aleuronatexsudates mit 1,5 ccm physiologischer Kochsalzlösung in einem engen Reagensröhrchen und setzt einen Tropfen sehr dünner Methylenblaulösung hinzu. Schliesst man diese Flüssigkeit durch aufgegossenes, flüssiges Paraffin gegen die Luft ab und bringt das Gemisch in den Thermostaten, so tritt in ganz kurzer Zeit völlige Entfärbung des Methylenblaus ein. Tödtet man aber die Leukocyten durch Leukocydin, durch Erwärmen oder durch Chinin und ähnliche Gifte ab, so bleibt die Flüssigkeit blau, als Zeichen, dass die Leukocyten ihr Reductionsvermögen verloren haben. Sehr leicht lassen sich so die Schädigungen der Leukocyten quantitativ verfolgen. Diese Methode ist auch geeignet zum Studium der schädigenden Einflüsse von specifischen Seris auf Bakterien. Die Literatur über diesen Gegenstand ist in einer Arbeit von Klett (12) zusammengestellt. So reduciren Milzbrandbacillen das Methylenblau sehr schnell,



während ein Zusatz von normalem Kaninchenserum, das ja stark baktericid für Milzbrandbacillen ist, diese Reductionskraft aufhebt. Recht starkes Reductionsvermögen haben z. B. auch lebende Typhusbacillen, Tuberkelbacillen, Choleravibrionen, Staphylokokken und andere mehr.

So elegant diese Methode auch erscheint, so ist sie doch für unsere vorliegenden Untersuchungen nicht geeignet, da sie nicht über völlige Sterilität oder Abtödtung Aufschluss giebt.

Derselbe Nachtheil haftet einer weiteren Methode von Stern und Korte (13) an, bei welcher die mit Immunserum und Bouilloncultur beschickten Röhrchen etwa acht Stunden im Brutofen gehalten werden und aus dem Eintreten oder Fehlen einer Trübung auf eine Abnahme oder Vermehrung der eingebrachten Bakterien geschlossen wird. Ist die baktericide Kraft des Serums nicht gross genug, um alle Keime abzutödten, so werden sich die übrig gebliebenen, wenn es auch nur wenige waren, bei längerer Ausdehnung der Versuchszeit und nach Verbrauch der baktericiden Substanzen in's Unendliche vermehren und zu Täuschungen Veranlassung geben.

Die vierte und für unsere Zwecke brauchbarste Methode für Untersuchungen der Baktericidie von Immunserum ist die von Neisser und Wechsberg (7) angegebene Plattenzählmethode, welche allerdings auch recht umständlich ist und als wenig empfindlich nur grosse Ausschläge in Folge kräftiger baktericider Wirkung anzeigt. Nach dieser Plattenmethode sind denn auch die Versuche in dieser Arbeit ausgeführt worden.

Ehe ich die dabei gewonnenen Resultate mittheile, mögen noch einige Bemerkungen über die angewandte Technik Platz finden.

Die Verdünnungen des zu untersuchenden Serums werden mit steriler physiologischer Kochsalzlösung nach der in dem Frankfurter Institut für experimentelle Therapie ausgearbeiteten und von Pröscher (14) mitgetheilten Methode hergestellt. Danach wird das Serum z. B. auf 1 : 50 verdünnt. In eine Reihe von sterilen Röhrchen wird nun 1 ccm sterile physiologische Kochsalzlösung gegeben; das erste Röhrchen der Reihe bleibt frei. Die Abmessung der Kochsalzlösung geschieht am schnellsten und bequemsten mittelst einer graduirten Bürette, die mitsammt der Kochsalzlösung im Dampf sterilisirt ist. In Röhrchen 1 kommt nun 1 ccm des auf 1 : 50 verdünnten Serums, ebenso in Röhrchen 2; letzteres enthält nun eine Verdünnung des Serums auf 1 : 100. Das Serum und die Kochsalzlösung in Röhrchen 2 wird jetzt durch mehrmaliges Aufziehen mit einer Pipette gut gemischt und 1 ccm dieser Mischung in Röhrchen 3 gegeben, in dem nunmehr das ursprüngliche Serum auf 1 : 200 verdünnt enthalten ist. Indem man so mit weiteren Röhrchen verfährt, erreicht man eine Verdünnung des Serums in geometrischer Reihe bis zu beliebiger Höhe; in jedes Röhrchen kommt noch 0,5 ccm Bouilloncultur und 0,5 ccm verdünntes Normalserum, sodass das specifische Serum nochmals auf das Doppelte verdünnt wird.

Das zur Verwendung kommende Blut wurde unter aseptischen Cautelen durch Punction der Vena mediana gewonnen und bis zur Verarbeitung im Eisschrank aufbewahrt. Diese Art der Blutentnahme stellt für die Patienten einen ganz geringfügigen Eingriff dar. Sie liess sich in allen unseren Fällen ohne Schwierigkeiten



ausführen, liefert Blut in ausreichender Menge und giebt, was Sterilität betrifft, die besten Resultate. Von dem gleichen Blute wurde ein Theil zur Agglutinationsreaction verwandt. Vor der Verwendung wird das abgegossene Serum im Thermostaten oder Wasserbad durch halbstündiges Erwärmen auf 56° inactivirt, um seine Complementwirkung auszuschalten.

Als Complement diente normales Kaninchenserum, das steril aus einer Ohrvene oder aus der Carotis entnommen war. Dasselbe muss möglichst frisch zur Verwendung gelangen, da es beim Stehen seine reactivirenden Eigenschaften bald einbüsst. Dieses Normalserum wird auf 1 : 10 verdünnt, in welcher Concentration es während der Dauer des Versuches keinerlei baktericide Eigenschaften entfaltet. Von diesem verdünnten Serum werden in alle Röhrchen, die schon 1 ccm Immunserum in fallenden Mengen enthalten, 0,5 ccm hinzugegeben. Es fehlen jetzt nur noch die betreffenden Bakterien, die in Form verdünnter Bouilloncultur dem Serumgemisch hinzugefügt werden. Zu diesem Zwecke werden zwei Oesen einer acht Stunden alten Bouilloncultur in 10 ccm Bouillon vertheilt und von dieser Verdünnung 0,5 ccm in jedes Röhrchen gegeben.

So enthalten am Ende der ersten Phase des baktericiden Versuches alle Röhrchen:

1 ccm Typhusimmunserum in fallenden Mengen,

0,5 ccm normales Kaninchenserum in einer Verdünnung von 1 : 10 und

0,5 ccm Bouilloncultur der betreffenden Bakterienart in der angegebenen Verdünnung.

Es sind nun noch verschiedene Controlen nöthig.

1. Zwei Controlagarplatten haben die Sterilität der angewandten Sera darzuthun.

2. Zwei Röhrchen enthalten 0,5 ccm der verdünnten Bouilloncultur + 1,5 ccm sterile physiologische Kochsalzlösung. Davon wird das eine Röhrchen sofort, das zweite mit den übrigen Röhrchen nach Aufenhalt im Brutschrank zu Agarplatten ausgegossen. Diese Controle dient dazu, die Vermehrung der Bakterien während der Dauer des Versuches unbeeinflusst von Typhusserum zu demonstriren.

Die dritte Controle ist die wichtigste.

Zu 0,5 ccm Bouilloncultur werden 0,5 ccm des verdünnten Normalserums gegeben und das Gemisch mit physiologischer Kochsalzlösung zu 2 ccm aufgefüllt. Dieses Röhrchen wird ebenfalls nach dem Aufenthalt im Thermostaten mit Agar zur Platte ausgegossen und dient zum Vergleich mit den übrigen Röhrchen, die das specifische Serum enthalten.

Nachdem in der geschilderten Weise alle Röhrchen beschickt sind, kommen sie auf ein bis zwei Stunden in den Thermostaten bei 37°, wo das specifische Serum seine baktericiden Eigenschaften entfaltet und die eingebrachten Bakterien ganz oder teilweise abtödtet. Es genügt für diesen Zweck vollständig eine halbe Stunde, wie ich mich mehrfach überzeugen konnte. Nach Ablauf der gewählten Zeit wird der Inhalt aller Röhrchen mit Agar in Petrischalen ausgegossen. Nach 12—24 Stunden erfolgt die Besichtigung der Platten, wobei Controle No. 3 = verdünnte Bouilloncultur + normales Serum als Vergleichsobject dient.

Die Anzahl der aufgegangenen Colonien wird abgeschätzt, wobei man 0, einige wenige, ca. hundert, hunderte, tausende und unzählbare = ∞ unterscheiden kann.

Diese Abschätzung genügt vollständig für unsere Zwecke. Ein genaues Auszählen der Colonien ist überflüssig.

Diejenige Verdünnung, bei der sich noch eine deutliche Einwirkung auf die Anzahl der aufgegangenen Colonien im Vergleich zu der Controlplatte ergiebt, stellt den baktericiden Titer des angewandten specifischen Serums auf die betreffende Bakterienart dar.

Da nun auch normales Serum eine gewisse, wenn auch viel geringere, Baktericidie entfaltet, muss man ebenso wie für die Agglutination eine untere Grenze der Verdünnung bestimmen, unter welcher die abtödtende Eigenschaft des betreffenden Serums als Ausdruck einer nicht specifischen Reaction anzusehen ist. Nach Stern und Korte zeigt das Serum von Menschen, welche nie einen Typhus durchgemacht haben, in obiger Versuchsanordnung selbst in einer Verdünnung von 1 : 20 keine oder nur ganz geringe baktericide Wirkung; doch giebt es Sera, die noch in 200- bis 1000facher Verdünnung und selbst darüber geringe Wirkung aufweisen. Ich selbst habe nur zwei normale Sera auf Baktericidie für Typhus- und Paratyphusbacillen A und B geprüft und keinerlei abtödtende Wirkung auf genannte Bakterienarten feststellen können.

In der geschilderten Weise wurde das Serum von 19 Patienten, bei denen sicherer Typhus oder Typhusverdacht bestand, auf Baktericidie für Typhusbacillen und Paratyphusbacillen Typhus A und B untersucht. Die drei Bacillenstämme verdanke ich Herrn Dr. Kayser, wofür ich ihm auch an dieser Stelle besten Dank sage. Gleichzeitig wurde ein Theil der Sera zur Agglutination verwandt und auch in allen Fällen versucht, aus dem Blute die Krankheitserreger zu züchten. Diese Untersuchungen werden zum grossen Theile in dem hygienischen Institute ausgeführt.

Es folge nun ein detaillirtes Versuchsprotokoll; die anderen Versuche sind nach dem gleichen Schema angestellt, und das Ergebniss aus den anderen Tabellen zu ersehen.

Versuch 1 (15. April). Serum von Albrecht L., gewonnen durch Venenpunction am 14. April = dem 8. Krankheitstag. Dasselbe agglutinirt makroskopisch Typhusbacillen in einer Verdünnung von 1 : 100. Paratyphusbacillen A und B werden nicht beeinflusst. Das Serum wird inactivirt durch Erwärmen auf 56° eine halbe Stunde lang im Wasserbad. Als Complement dient normales Kaninchenserum, entnommen am 14. April. Die Bouillonculturen von Typhusbacillen und Paratyphusbacillen A und B sind 8 Stunden alt. Zwei Oesen werden in 10 ccm Bouillon vertheilt.

Controle 1 = 0,5 ccm verdünnte Bouilloncultur + 1,5 ccm physiologische Kochsalzlösung zu Beginn des Versuches zur Platte gegossen.

Controle 2 = 0,5 ccm verdünnte Bouilloncultur + 1,5 ccm physiologische Kochsalzlösung nach Aufenthalt im Thermostaten zur Platte gegossen.

Controle 3 = 0,5 ccm verdünnte Bouilloncultur + 0,5 ccm verdünntes normales Kaninchenserum + 1 ccm physiologische Kochsalzlösung nach Aufenthalt im Thermostaten zur Platte gegossen.



Controle 4 = einige Oesen Typhusserum mit Agar zur Platte gegossen.
Controle 5 = einige Oesen Kaninchenserum mit Agar zur Platte gegossen.

Tabelle I.

Nummer der Platten	Verdünnung des Typhus-serums	Complement	Verdünnte Bouillon-cultur	Anzahl der aufgegangenen Colonien			Controlen
				Typhus	Para-typhus A	Para-typhus B	
1.	1 : 100	0,5 N. S.	0,5 B.	tausende	∞	∞	Controle 1: ∞
2.	1 : 200	0,5 N. S.	0,5 B.	hunderte	∞	∞	„ 2: ∞
3.	1 : 400	0,5 N. S.	0,5 B.	wenige	∞	∞	„ 3: ∞
4.	1 : 800	0,5 N. S.	0,5 B.	0	∞	∞	„ 4: 0
5.	1 : 1600	0,5 N. S.	0,5 B.	0	∞	∞	„ 5: 0
6.	1 : 3200	0,5 N. S.	0,5 B.	0	∞	∞	—
7.	1 : 6400	0,5 N. S.	0,5 B.	0	∞	∞	—
8.	1 : 12800	0,5 N. S.	0,5 B.	0	∞	∞	—
9.	1 : 25600	0,5 N. S.	0,5 B.	hunderte	∞	∞	—
10.	1 : 51200	0,5 N. S.	0,5 B.	ca. tausend	∞	∞	—
11.	1 : 102400	0,5 N. S.	0,5 B.	tausende	∞	∞	—
12.	1 : 204800	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—

Abkürzungen in vorstehender und allen weiteren Tabellen:
0,5 N. S. = 0,5 ccm normales Kaninchenserum 1 : 10.
0,5 B. = 0,5 ccm einer verdünnten Bouilloncultur der betreffenden Bakterienart.

Ergebniss des Versuches 1: Das Serum ist baktericid für Typhusbacillen. Paratyphusbacillen A und B werden nicht beeinflusst. Der baktericide Titer ist 1 : 102 400.

Versuch 2 (30. April). Serum von Marie R., durch Venenpunction gewonnen am 29. April = dem 17. Krankheitstag. Dasselbe agglutinirt Typhusbacillen in einer Verdünnung von 1 : 100 bei mikroskopischer Beobachtung.

Tabelle II.

Nummer der Platten	Verdünnung des Typhus-serums	Complement	Verdünnte Bouillon-cultur	Typhus	Para-typhus A	Para-typhus B	Controlen
1.	1 : 100	0,5 N. S.	0,5 B.	hunderte	∞	∞	Controle 1: ∞
2.	1 : 200	0,5 N. S.	0,5 B.	wenige	∞	∞	„ 2: ∞
3.	1 : 400	0,5 N. S.	0,5 B.	wenige	∞	∞	„ 3: ∞
4.	1 : 800	0,5 N. S.	0,5 B.	0	∞	∞	„ 4: 0
5.	1 : 1600	0,5 N. S.	0,5 B.	0	∞	∞	„ 5: 0
6.	1 : 3200	0,5 N. S.	0.5 B.	0	∞	∞	—
7.	1 : 6400	0,5 N. S.	0,5 B.	0	∞	∞	—
8.	1 : 12800	0,5 N. S.	0,5 B.	hunderte	∞	∞	—
9.	1 : 25600	0,5 N. S.	0,5 B.	tausende	∞	∞	—
10.	1 : 51200	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—

Ergebniss des Versuches 2: Das Serum ist baktericid für Typhusbacillen. Der baktericide Titer ist 1 : 25 600. Agglutination kann nur mikroskopisch beobachtet werden.

Versuch 3 (8. Mai). Serum von Eugen Sch., durch Venenpunction entnommen am 6. Mai = dem 17. Krankheitstag. Dasselbe agglutinirt Typhusbacillen in einer Verdünnung von 1 : 100 bei makroskopischer Beobachtung. Aus dem Blute des Patienten werden Typhusbacillen gezüchtet.



Tabelle III.

Nummer der Platten	Verdünnung des Typhus-serums	Complement	Verdünnte Bouillon-cultur	Anzahl der aufgegangenen Colonien			Controlen
				Typhus	Para-typhus A	Para-typhus B	
1.	1 : 100	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	Controle 1: ∞
2.	1 : 200	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	„ 2: ∞
3.	1 : 400	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	„ 3: ∞
4.	1 : 800	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	„ 4: einige Staphylokokken.
5.	1 : 1600	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	Controle 5: 0
6.	1 : 3200	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
7.	1 : 6400	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
8.	1 : 12800	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
9.	1 : 25600	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
10.	1 : 51200	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
11.	1 : 102400	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
12.	1 : 204800	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—

Ergebniss des Versuches 3: Das Serum ist weder für Typhusbacillen noch für Paratyphusbacillen A und B baktericid.

Versuch 4 (11. Mai). Serum von Emil R., durch Venenpunction gewonnen am 9. Mai = dem 12. Krankheitstag. Dasselbe agglutinirt bei einer Verdünnung von 1 : 100 und makroskopischer Beobachtung Paratyphusbacillen B. Typhusbacillen und Paratyphusbacillen A werden nicht beeinflusst.

Tabelle IV.

1.	1 : 40	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	hunderte	Controle 1: ∞
2.	1 : 80	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	„	„ 2: ∞
3.	1 : 160	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	wenige	„ 3: ∞
4.	1 : 320	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	0	„ 4: 0
5.	1 : 640	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	0	„ 5: 0
6.	1 : 1280	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	0	—
7.	1 : 2560	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	0	—
8.	1 : 5120	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	0	—
9.	1 : 10240	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	wenige	—
10.	1 : 20480	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	tausende	—
11.	1 : 40960	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—

Ergebniss des Versuches 4: Das Serum ist in Uebereinstimmung mit dem Ausfall der Agglutination baktericid für Paratyphusbacillen B. Typhusbacillen und Paratyphusbacillen A werden nicht abgetödtet. Der baktericide Titer des Serums ist 1 : 20 480.

Anmerkung: Aus dem Blute und dem Stuhlgange des Patienten werden Paratyphusbacillen B gezüchtet.

Versuch 5 (15. Mai). Serum von Ludwig D., durch Venenpunction entnommen am 11. Mai = dem 14. Krankheitstag. Dasselbe agglutinirt Typhusbacillen bei einer Verdünnung von 1 : 100 und mikroskopischer Beobachtung.

Tabelle V.

Nummer der Platten	Verdünnung des Typhus-serums	Complement	Verdünnte Bouillon-cultur	Anzahl der aufgegangenen Colonien			Controlen
				Typhus	Para-typhus A	Para-typhus B	
1.	1 : 100	0,5 N. S.	0,5 B.	tausende	∞	∞	Controle 1 : ∞
2.	1 : 200	0,5 N. S.	0,5 B.	c. hundert	∞	∞	„ 2 : ∞
3.	1 : 400	0,5 N. S.	0,5 B.	wenige	∞	∞	„ 3 : ∞
4.	1 : 800	0,5 N. S.	0,5 B.	0	∞	∞	„ 4 : 0
5.	1 : 1600	0,5 N. S.	0,5 B.	0	∞	∞	„ 5 : 0
6.	1 : 3200	0,5 N. S.	0,5 B.	0	∞	∞	—
7.	1 : 6400	0,5 N. S.	0,5 B.	0	∞	∞	—
8.	1 : 12800	0,5 N. S.	0,5 B.	0	∞	∞	—
9.	1 : 25600	0,5 N. S.	0,5 B.	0	∞	∞	—
10.	1 : 51200	0,5 N. S.	0,5 B.	0	∞	∞	—
11.	1 : 102400	0,5 N. S.	0,5 B.	wenige	∞	∞	—
12.	1 : 204800	0,5 N. S.	0,5 B.	hundert	∞	∞	—
13.	1 : 409600	0,5 N. S.	0,5 B.	tausende	∞	∞	—
14.	1 : 819200	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—

Ergebniss des Versuches 5. Das Serum ist stark bakterieid für Typhusbacillen. Der baktericide Titer ist 1 : 409600.

Versuch 6 (20. Mai). Serum von Franz Sch., entnommen am 18. Mai = dem 5. Krankheitstag. Pat. wurde wegen Typhusverdacht eingeliefert. Bei genauerer Untersuchung findet sich eine fluctuirende Vorwölbung in der rechten Lumbalgegend. Die Probepunction ergiebt Eiter an dieser Stelle. Die Diagnose wird auf Sepsis mit paranephritischem Abscess gestellt. Uebereinstimmend mit dieser Diagnose fallen Agglutination und baktericider Versuch für Typhusbacillen, Paratyphusbacillen A und B negativ aus.

Tabelle VI.

Nummer der Platten	Verdünnung des Typhus-serums	Complement	Verdünnte Bouillon-cultur	Typhus	Para-typhus A	Para-typhus B	Controlen
1.	1 : 100	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	Controle 1 : ∞
2.	1 : 200	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	„ 2 : ∞
3.	1 : 400	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	„ 3 : ∞
4.	1 : 800	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	„ 4 : Recht zahlreiche Staphylokokken-colonien.
5.	1 : 1600	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	Controle 5 : 0
6.	1 : 3200	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
7.	1 : 6400	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
8.	1 : 12800	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
9.	1 : 25600	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
10.	1 : 51200	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
11.	1 : 102400	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
12.	1 : 204800	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—

Ergebniss des Versuches 6. Das Serum ist weder für Typhusbacillen, noch für Paratyphusbacillen A und B baktericid.

Anmerkung. Pat. wird auf die chirurgische Klinik verlegt, wo der paranephritische Abscess und eine sich neugebildete Phlegmone am Arm incidirt wird. Exitus letalis.



Versuch 7 (30. Mai). Serum von August St., durch Venenpunction gewonnen am 24. Mai = dem 21. Krankheitstag. Dasselbe agglutinirt Typhusbacillen in einer Verdünnung von 1:100 bei makroskopischer Beobachtung. Paratyphusbacillen A und B werden nicht agglutinirt.

Tabelle VII.

Nummer der Platten	Verdünnung des Typhusserums	Complement	Verdünnte Bouilloncultur	Anzahl der aufgegangenen Colonien			Controlen
				Typhus	Paratyphus A	Paratyphus B	
1.	1 : 80	0,5 N. S.	0,5 B.	hunderte	∞	∞	Controle 1: ∞
2.	1 : 160	0,5 N. S.	0,5 B.	c. hundert	∞	∞	„ 2: ∞
3.	1 : 320	0,5 N. S.	0,5 B.	0	∞	∞	„ 3: ∞
4.	1 : 640	0,5 N. S.	0,5 B.	0	∞	∞	„ 4: 0
5.	1 : 1280	0,5 N. S.	0,5 B.	0	∞	∞	„ 5: 0
6.	1 : 2560	0,5 N. S.	0,5 B.	0	∞	∞	—
7.	1 : 5120	0,5 N. S.	0,5 B.	0	∞	∞	—
8.	1 : 10240	0,5 N. S.	0,5 B.	0	∞	∞	—
9.	1 : 20480	0,5 N. S.	0,5 B.	hunderte	∞	∞	—
10.	1 : 40960	0,5 N. S.	0,5 B.	tausende	∞	∞	—
11.	1 : 81920	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—

Ergebniss des Versuches 7. Das Serum ist nur bactericid für Typhusbacillen. Der baktericide Titer ist 1 : 40960.

Versuch 8 (26. Mai). Serum von Elise B., durch Venenpunction entnommen am 24. Mai = dem 21. Krankheitstag. Dasselbe agglutinirt auch bei einer Verdünnung von 1:50 weder Typhusbacillen noch Paratyphusbacillen A und B. Aus dem Blute der Pat. werden Typhusbacillen gezüchtet.

Tabelle VIII.

Nummer der Platten	Verdünnung des Typhusserums	Complement	Verdünnte Bouilloncultur	Typhus	Paratyphus A	Paratyphus B	Controlen
1.	1 : 100	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	Controle 1: ∞
2.	1 : 200	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	„ 2: ∞
3.	1 : 400	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	„ 3: ∞
4.	1 : 800	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	„ 4: 0
5.	1 : 1600	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	„ 5: 0
6.	1 : 3200	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
7.	1 : 64000	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
8.	1 : 12800	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
9.	1 : 25600	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
10.	1 : 51200	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
11.	1 : 102400	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
12.	1 : 204800	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—

Ergebniss des Versuches 8. Das Serum ist weder für Typhusbacillen noch für Paratyphusbacillen A und B baktericid. Ebenso liefert die Agglutinationsreaction ein negatives Ergebniss, trotzdem die Diagnose durch Nachweis der Bacillen im Blute der Patienten gesichert ist.

Versuch 9 (27. Mai). Serum von Magdalene H., gewonnen durch Venenpunction am 24. Mai = dem 28. Krankheitstage. Typhusbacillen werden bei einer Verdünnung von 1:100 und makroskopischer Beobachtung agglutinirt.



Tabelle IX.

Nummer der Platten	Verdünnung des Typhus-serums	Complement	Verdünnte Bouillon-cultur	Anzahl der aufgegangenen Colonien: Typhus	Para-typhus A	Para-typhus B	Controlen
1.	1:100	0,5 N. S.	0,5 B.	hunderte	∞	∞	Controle 1: ∞
2.	1:200	0,5 N. S.	0,5 B.	c. hundert	∞	∞	„ 2: ∞
3.	1:400	0,5 N. S.	0,5 B.	10	∞	∞	„ 3: ∞
4.	1:800	0,5 N. S.	0,5 B.	0	∞	∞	„ 4: 0
5.	1:1600	0,5 N. S.	0,5 B.	0	∞	∞	„ 5: 0
6.	1:3200	0,5 N. S.	0,5 B.	0	∞	∞	—
7.	1:6400	0,5 N. S.	0,5 B.	0	∞	∞	—
8.	1:12800	0,5 N. S.	0,5 B.	0	∞	∞	—
9.	1:25600	0,5 N. S.	0,5 B.	0	∞	∞	—
10.	1:51200	0,5 N. S.	0,5 B.	hunderte	∞	∞	—
11.	1:102400	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—

Ergebniss des Versuches 9. Das Serum ist bakterieid für Typhusbacillen. Der baktericide Titer ist etwa 1:51200.

Versuch 10 (1. Juni). (Vergl. Versuch 8.) Serum von Elise B., gewonnen durch Venenpunction am 30. Mai = dem 27. Krankheitstag. Das Serum agglutinirt, wie bei der ersten Untersuchung, weder Typhusbacillen noch Paratyphusbacillen A u. B.

Tabelle X.

Nummer der Platten	Verdünnung des Typhus-serums	Complement	Verdünnte Bouillon-cultur	Typhus	Para-typhus A	Para-typhus B	Controlen
1.	1:100	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	Controle 1: ∞
2.	1:200	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	„ 2: ∞
3.	1:400	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	„ 3: ∞
4.	1:800	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	„ 4: 0
5.	1:1600	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	„ 5: 0
6.	1:3200	0,5 N S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
7.	1:6400	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
8.	1:12800	0,5 N. S.	0.5 B.	∞	∞	∞	—
9.	1:25600	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
10.	1:51200	0,5 N. S.	0.5 B.	∞	∞	∞	—
11.	1:102400	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
12.	1:204800	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—

Ergebniss des Versuches 10. Das Serum ist ebenso wie vor 6 Tagen nicht baktericid für Typhusbacillen und Paratyphusbacillen A und B.

Versuch 11 (7. Juni). Serum von Alois H., gewonnen durch Venenpunction am 3. Juni = dem 10. Krankheitstag. Dasselbe agglutinirt Paratyphusbacillen A bis zu einer Verdünnung von 1:200, Typhusbacillen bis 1:1000. Aus dem Blute werden Typhusbacillen gezüchtet.

Tabelle XI.

Nummer der Platten	Verdünnung des Typhus-serums	Complement	Verdünnte Bouillon-cultur	Typhus	Para-typhus A	Para-typhus B	Controlen
1.	1:80	0,5 N. S.	5,0 B.	c. tausend	∞	∞	Controle 1: ∞
2.	1:160	0,5 N. S.	5,0 B.	c. hundert	∞	∞	„ 2: ∞
3.	1:320	0,5 N. S.	5,0 B.	0	∞	∞	„ 3: ∞
4.	1:640	0,5 N. S.	5,0 B.	0	∞	∞	„ 4: 0
5.	1:1280	0,5 N. S.	5,0 B.	0	∞	∞	„ 5: 0
6.	1:2560	0,5 N. S.	5,0 B.	0	∞	∞	—
7.	1:5120	0,5 N. S.	5,0 B.	0	∞	∞	—
8.	1:10240	0,5 N. S.	5,0 B.	wenige	∞	∞	—
9.	1:20480	0,5 N. S.	5,0 B.	hunderte	∞	∞	—
10.	1:40960	0,5 N. S.	5,0 B.	∞	∞	∞	—



Ergebniss des Versuches 11. Das Serum ist nur für Typhusbacillen baktericid, trotzdem dasselbe auch Paratyphusbacillen A bis zu einer Verdünnung von 1 : 200 agglutinirt. Der baktericide Titer ist 1 : 20480.

Versuch 12 (10. Juni). Serum von Karoline L., durch Venenpunction gewonnen am 7. Juni = dem 15. Krankheitstag; dasselbe agglutinirt makroskopisch in einer Verdünnung 1:100 Typhusbacillen.

Tabelle XII.

Nummer der Platten	Verdünnung des Typhusserums	Complement	Verdünnte Bouilloncultur	Anzahl der aufgegangenen Colonien			Controlen
				Typhus	Paratyphus A	Paratyphus B	
1.	1 : 80	0,5 N. S.	0,5 B.	hunderte	∞	∞	Controle 1: ∞
2.	1 : 160	0,5 N. S.	0,5 B.	ca. hundert	∞	∞	„ 2: ∞
3.	1 : 320	0,5 N. S.	0,5 B.	wenige	∞	∞	„ 3: ∞
4.	1 : 640	0,5 N. S.	0,5 B.	0	∞	∞	„ 4: 0
5.	1 : 1280	0,5 N. S.	0,5 B.	0	∞	∞	„ 5: einige Staphylokokkencolonien
6.	1 : 2560	0,5 N. S.	0.5 B.	0	∞	∞	—
7.	1 : 5120	0,5 N. S.	0,5 B.	0	∞	∞	—
8.	1 : 10240	0,5 N. S.	0,5 B.	0	∞	∞	—
9.	1 : 20480	0,5 N. S.	0,5 B.	ca. hundert	∞	∞	—
10.	1 : 40960	0,5 N. S.	0,5 B.	tausende	∞	∞	—
11.	1 : 801920	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—

Ergebniss des Versuches 12. Das Serum ist baktericid für Typhusbacillen. Der baktericide Titer ist 1 : 40960.

Versuch 13 (13. Juni). Serum von Anna R., entnommen durch Incision in das Ohrläppchen am 11. Juni = dem 12. Krankheitstag. Dasselbe agglutinirt Paratyphusbacillen B makroskopisch bei einer Verdünnung von 1:100. Aus dem Stuhle der Pat. werden Paratyphusbacillen B gezüchtet.

Tabelle XIII.

Nummer der Platten	Verdünnung des Typhusserums	Complement	Verdünnte Bouilloncultur	Typhus	Paratyphus A	Paratyphus B	Controlen
1.	1 : 100	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	tausend	Controle 1: ∞
2.	1 : 200	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	ca. hundert	„ 2: ∞
3.	1 : 400	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	wenige	„ 3: ∞
4.	1 : 800	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	0	„ 4: 0
5.	1 : 1600	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	0	„ 5: 0
6.	1 : 3200	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	0	—
7.	1 : 6400	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	0	—
8.	1 : 12800	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	0	—
9.	1 : 25600	0.5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	0	—
10.	1 : 51200	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	0	—
11.	1 : 102400	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	wenige	—
12.	1 : 204800	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	hunderte	—
13.	1 : 409600	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	tausende	—
14.	1 : 819200	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—

Ergebniss des Versuches 13. Das Serum ist in Uebereinstimmung mit der Agglutination baktericid nur für Paratyphusbacillen B. Der baktericide Titer ist 1 : 409600.



Versuch 14 (20. Juni). Pat. Adolf St. wird unter Typhusverdacht eingeliefert. Das am 18. Juni entnommene Serum agglutinirt weder Typhusbacillen noch die beiden Paratyphusbacillentypen.

Tabelle XIV.

Nummer der Platten	Verdünnung des Typhusserums	Complement	Verdünnte Bouilloncultur	Anzahl der aufgegangenen Colonien			Controlen
				Typhus	Paratyphus A	Paratyphus B	
1.	1 : 100	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	Controle 1: ∞
2.	1 : 200	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	„ 2: ∞
3.	1 : 400	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	„ 3: ∞
4.	1 : 800	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	„ 4: 0
5.	1 : 1600	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	„ 5: 0
6.	1 : 3200	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
7.	1 : 6400	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
8.	1 : 12800	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
9.	1 : 25600	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
10.	1 : 51200	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
11.	1 : 102400	0,5 N. S.	0.5 B.	∞	∞	∞	—
12.	1 : 204800	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—

Ergebniss des Versuches 14. Das Serum ist weder für Typhusbacillen noch für Paratyphusbacillen A und B baktericid.

Bei dem Patienten wird Sepsis diagnosticirt.

Versuch 15 (25. Juni). Pat. Emil Pf. wird wegen Verdacht auf Typhus aufgenommen. Das Serum, am 22. Juni = dem 14. Krankheitstag durch Venenpunction gewonnen, agglutinirt weder Typhusbacillen noch Paratyphusbacillen A und B. Nähere Untersuchung des Pat. ergiebt als Diagnose Tuberculosis pulmonum incipiens. Im Sputum werden Tuberkelbacillen nachgewiesen.

Tabelle XV.

1.	1 : 100	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	Controle 1 : ∞
2.	1 : 200	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	„ 2 : ∞
3.	1 : 400	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	„ 3 : ∞
4.	1 : 800	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	„ 4 : 0
5.	1 : 1600	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	„ 5 : 0
6.	1 : 3200	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
7.	1 : 6400	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
8.	1 : 12800	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
9.	1 : 25600	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
10.	1 : 51200	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
11.	1 : 102400	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
12.	1 : 204800	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—

Ergebniss des Versuches 15. Das Serum ist nicht baktericid für Typhusbacillen und Paratyphusbacillen A und B.

Versuch 16 (7. Juli). Pat. Marie S. wird wegen Verdacht auf Typhus eingeliefert. Das Serum, am 6. Juli = 8. Krankheitstag entnommen, agglutinirt Paratyphusbacillen B bis zu einer Verdünnung von 1:1000.



Tabelle XVI.

Nummer der Platten	Verdauung des Typhus-serums	Complement	Verdünnte Bouillon-cultur	Anzahl der aufgefangenen Colonien			Controlen
				Typhus	Para-typhus A	Para-typhus B	
1.	1 : 100	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	tausend	Controle 1 : ∞
2.	1 : 200	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	hunderte	„ 2 : ∞
3.	1 : 400	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	wenige	„ 3 : ∞
4.	1 : 800	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	0	„ 4 : 0
5.	1 : 1600	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	0	„ 5 : wenige Staphylokokken
6.	1 : 3200	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	0	—
7.	1 : 6400	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	0	—
8.	1 : 12800	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	0	—
9.	1 : 25600	0.5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	0	—
10.	1 : 51200	0.5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	ca.hundert	—
11.	1 : 102400	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	tausende	—
12.	1 : 204800	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—

Ergebniss des Versuches 16: Das Serum ist bakterieid für Paratyphusbacillen B. Typhusbacillen und Paratyphusbacillen A werden nicht abgetödtet. Der baktericide Titer ist ca. 102 400.

Versuch 17 (15. Juli). Serum von Amalie W.. durch Venenpunction gewonnen am 11. Juli = dem 23. Krankheitstag. Dasselbe agglutinirt in einer Verdünnung von 1:100 Typhusbacillen. Aus dem Blute der Patientin werden Typhusbacillen gezüchtet.

Tabelle XVII.

Nummer der Platten	Verdauung des Typhus-serums	Complement	Verdünnte Bouillon-cultur	Typhus	Para-typhus A	Para-typhus B	Controlen
1.	1 : 100	0,5 N. S.	0,5 B.	ca.hundert	∞	∞	Controle 1 : ∞
2.	1 : 200	0,5 N. S.	0,5 B.	wenige	∞	∞	„ 2 : ∞
3.	1 : 400	0,5 N. S.	0,5 B.	0	∞	∞	„ 3 : ∞
4.	1 : 800	0.5 N. S.	0,5 B.	0	∞	∞	„ 4 : 0
5.	1 : 1600	0,5 N. S.	0,5 B.	0	∞	∞	„ 5 : 0
6.	1 : 3200	0,5 N. S.	0,5 B.	0	∞	∞	—
7.	1 : 6400	0,5 N. S.	0,5 B.	0	∞	∞	—
8.	1 : 12800	0,5 N. S.	0,5 B.	0	∞	∞	—
9.	1 : 25600	0,5 N. S.	0,5 B.	wenige	∞	∞	—
10.	1 : 51200	0,5 N. S.	0,5 B.	hunderte	∞	∞	—
11.	1 : 102400	0,5 N. S.	0,5 B.	tausende	∞	∞	—
12.	1 : 204800	0,5 N. S.	0.5 B.	∞	∞	∞	—

Ergebniss des Versuches 17: Das Serum ist baktericid für Typhusbacillen. Der baktericide Titer ist 1 : 102 400.

Versuch 18 (16. Juli). Patient August A. wird wegen Verdacht auf Typhus auf die Typhusstation verlegt. Das Serum, am 11. Juli durch Venenpunction gewonnen, agglutinirt weder Typhusbacillen, noch Paratyphusbacillen A und B. Bei dem Patienten wird Tuberculosis pulmonum incipiens diagnosticirt. Im Sputum werden Tuberkelbacillen nachgewiesen.



Tabelle XVIII.

Nummer der Platten	Verdünnung des Typhusserums	Complement	Verdünnte Bouilloncultur	Anzahl der aufgegangenen Colonien			Controlen
				Typhus	Paratyphus A	Paratyphus B	
1.	1 : 100	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	Controle 1: ∞
2.	1 : 200	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	„ 2: ∞
3.	1 : 400	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	„ 3: ∞
4.	1 : 800	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	„ 4: 0
5.	1 : 1600	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	„ 5: 0
6.	1 : 3200	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
7.	1 : 6400	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
8.	1 : 12800	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
9.	1 : 25600	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
10.	1 : 51200	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
11.	1 : 102400	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
12.	1 : 204800	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—

Ergebniss des Versuches 18: Das Serum ist weder für Typhusbacillen, noch Paratyphusbacillen A und B baktericid.

Versuch 19 (19. Juli). Serum von Theobald Ch., entnommen am 18. Juli = dem 10. Krankheitstag. Dasselbe agglutinirt Typhusbacillen in einer Verdünnung von 1:100 bei makroskopischer Beobachtung.

Tabelle XIX.

Nummer der Platten	Verdünnung des Typhusserums	Complement	Verdünnte Bouilloncultur	Typhus	Paratyphus A	Paratyphus B	Controlen
1.	1 : 100	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	Controle 1: ∞
2.	1 : 200	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	„ 2: ∞
3.	1 . 400	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	„ 3: ∞
4.	1 : 800	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	„ 4: 0
5.	1 : 1600	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	„ 5: 0
6.	1 : 3200	0.5 N. S.	0.5 B.	∞	∞	∞	—
7.	1 : 6400	0.5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
8.	1 : 12800	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
9.	1 : 25600	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
10.	1 : 51200	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—
11.	1 : 102400	0,5 N. S,	0,5 B.	∞	∞	∞	—
12.	1 : 204800	0,5 N. S.	0,5 B.	∞	∞	∞	—

Ergebniss des Versuches 19: Das Serum ist weder für Typhusbacillen noch Paratyphusbacillen A und B baktericid.

Betrachten wir nun das Gesammtresultat der vorstehend mitgetheilten 19 Versuche. Bei 12 Fällen handelte es sich um Typhus, bei drei um Paratyphus B (Versuche No. 4, 13 und 16). Vier Fälle kamen differentialdiagnostisch mit Typhus in Betracht, wovon sich zwei als Sepsis (No. 6 und 14) und zwei als Tuberculose (No. 15 und 18) herausstellten.

Baktericide Eigenschaften hatte das Serum von den 12 sicheren Typhen in acht Fällen. Hiervon wurde ein Fall zweimal untersucht in einem Zwischenraum von 6 Tagen (Versuch No. 8 und 10), wobei beidesmal das Serum für Typhusbacillen nicht baktericid war, obgleich sicherer



Typhus vorlag, da Typhusbacillen im Blute und im Stuhl der betreffenden Patientin nachgewiesen wurden.

In drei Fällen (No. 4, 13 und 16) lag Paratyphus B vor, wie sich aus dem Ausfall der Agglutination und dem Bacillenbefund im Stuhl ergab.

In allen diesen drei Fällen war das Serum nur bakteericid für Paratyphusbacillen B, welche also ihren specifischen Zwischenkörper haben müssen, ein weiterer Beweis für die Verschiedenheit der Typhusbacillen und der von Schottmüller (15) zuerst beschriebenen und von Kayser (16) und Brion und Kayser (17) in Typus A und B getrennten Paratyphusbacillen, wenn auch diese beiden bis jetzt bekannten Arten dasselbe klinische Krankheitsbild hervorrufen wie Typhusbacillen. Allerdings muss ich hier einen Fall erwähnen, bei dem sich scheinbar Widerspruch zu der eben betonten specifischen Baktericidie des Serums ergab. Es handelte sich um einen Patienten mit dem klinischen Bilde des „Typhus“, dessen Serum Typhusbacillen agglutinirte, und aus dessen Blute Typhusbacillen gezüchtet wurden. Trotzdem war das Serum nur schwach baktericid für Typhusbacillen, in hohem Maasse dagegen für Paratyphusbacillen A. Leider konnte der Ursache dieser auffallenden Erscheinung aus äusseren Gründen nicht weiter nachgegangen werden. Aus diesem Grunde erwähne ich den Versuch nur an dieser Stelle.

Besonderes Interesse beanspruchen auch die zwei Fälle von Sepsis und die beiden Tuberculosefälle, da diese beiden Krankheiten differentialdiagnostisch mit Typhus besonders in Betracht kommen. Von keinem der vier Patienten übte das Serum irgend welche baktericiden Eigenschaften auf Typhusbacillen oder Paratyphusbacillen A und B aus.

Dass zwei zur Controle untersuchte Sera von normalen Menschen ebenfalls nicht baktericid für die drei genannten Bacillenarten war, wurde schon oben erwähnt.

Wie verhält sich nun der Ausfall der baktericiden Reaction zur Agglutination? Bei den zwölf Typhus- und drei Paratyphusfällen versagte die Agglutination nur zweimal (Versuch No. 8 und 10). Die beiden Sera stammten von derselben Patientin und zeigten auch beidemal keinerlei baktericide Wirkung. Die Versuche liegen sechs Tage auseinander. Mithin erwies sich die Agglutination, was Regelmässigkeit des Auftretens betrifft, in der mitgetheilten Versuchsreihe der baktericiden Reaction, die viermal ausblieb, als diagnostisches Hülfsmittel überlegen.

Der früheste Termin, an dem Baktericidie des Serums festgestellt wurde, war der achte Krankheitstag (Versuch No. 1 und 8). In beiden Fällen war der baktericide Titer schon recht hoch, nämlich 10 240. Die Frage, wann frühestens die baktericiden Stoffe im Blute auftreten, wurde also auch durch diese Arbeit nicht beantwortet. Der höchste baktericide Titer, der zur Beobachtuug kam, war 409 600 (Versuche No. 5 und 13).

Aus allen Tabellen ist das Phänomen der Complementablenkung deutlich ersichtlich, d. h. erst von einer grossen Verdünnung an erreicht das Serum seine volle baktericide Kraft, die dann bei immer höheren Verdünnungen allmälig wieder abnimmt, so dass die Baktericidie eines Serums eine langsam ansteigende und ebenso abfallende Curve darstellt, die bei einem mittleren Verdünnungswerth ihr Maximum erreicht.

Durch Complementablenkung ist auch die auf den ersten Blick paradox erscheinende Thatsache zu erklären, dass in einem Blute Typhusbacillen vorkommen, trotzdem dasselbe hochwerthig baktericid, aber eben erst von einer gewissen Verdünnung an, wirkt (vergl. z. B. Versuch No. 17). Durch zahlreiche experimentelle Arbeiten versuchte man das Auftreten der Baktericidie von dem Vorhandensein oder Fehlen der Bakterien im Blute abhängig zu machen. Die Meinungen der einzelnen Forscher (18) über diese Frage gehen jedoch vollständig auseinander, indem nach den einen Autoren durch die Einfuhr von Bakterien in das Blut die baktericide Wirkung in vitro verringert wird oder ganz schwindet, oder unter gewissen Bedingungen vermehrt ist, oder endlich constant bleibt.

Was nun die Frage der diagnostischen Verwerthbarkeit der Baktericidie betrifft, so kann ich auf Grund vorstehend mitgetheilter Versuche nicht zu dem gleichen günstigen Resultat wie Stern und Korte kommen. Denn erstens ist das Auftreten der keimtödtenden Stoffe keineswegs constant, und dann ist die uns zur Verfügung stehende Untersuchungsmethode doch recht umständlich und auch unsicher. Ferner, da die Baktericidie, wie wir gesehen haben, eine specifische Reaction darstellt, muss jedes Serum, ebenso wie bei der Agglutination, auch in seiner keimtödtenden Wirkung für Typhusbacillen und die beiden Paratyphusbacillenarten geprüft werden. Da nun für jede Reihe mindestens 10 Verdünnungen und 5 Controlen nöthig sind, so ergiebt sich die Forderung, dass für einen Versuch mindestens 35 Agarplatten angelegt werden müssen, was einen grossen Verbrauch an Material und Zeit bedeutet. Da ferner bei Anstellung des baktericiden Versuches steril gearbeitet werden muss, so ist auch in diesem Punkte die Agglutination der Baktericidie als diagnostisches Hülfsmittel überlegen. Alles in allem genommen, stellen sich wenigstens vorerst noch der Ausnutzung der Baktericidie für die Diagnose Schwierigkeiten entgegen, die eine allgemeine Anwendung selbst in Krankenhäusern verhindern dürften.

Literatur.

1) R. Stern, Deutsche med. Wochenschr. 1892. No. 37; Verhandl. d. Congresses für innere Medicin. 1893; Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankheiten. Bd. 16. 1894. — 2) Annales de l'Institut Pasteur 1892. — 3) R. Pfeiffer, Deutsche med. Wochenschrift. 1894. No. 48. R. Pfeiffer u. W. Kolle, Zeitschr.

f. Hygiene u. Infectionskrankheiten. Bd. 21. 1896. — 4) Annales de l'Institut Pasteur. 1895. — 5) Annales de l'Institut Pasteur. 1895. — 6) Trimpp, Habilitationsschrift, München u. Archiv f. Hygiene. 1898. — Emmerich u. Loew, Zeitschr. f. Hygiene u. Infectionskrankheiten. Bd. 31. 1899. — M. W. Richardson, Journal of Medical Research, July 1901. — Bordet u. Gengou, Annales de l'Institut Pasteur 1901. — Widal u. Le Sourd, Société médicale des hôpitaux, 14. Juin 1901. und mehrere Mittheilungen in der Société biologie. — Le Sourd, Thèse, Paris 1902. Georgiewsky, Annales de l'académie de méd. mil. de physiol. es de pathol. gén. 1902, p. 796. — 7) Neisser u. Wechsberg, Münch. med. Wochenschr. 1901. — 8) Löffler u. Abel, Centralblatt für Bakteriologie. 1896. Bd. 19. — Leclainche u. Mord, La Sérotherapie de la septicémie gangréneuse. Annales de l'Institut Pasteur 1901. No. 1. — R. Pfeiffer, Zeitschr. f. Hygiene u. Infectionskrankheiten. 1895. Bd. 20. p. 215. — 9) K. Laubenheimer, Dissertation. 1903. — 10) P. Ehrlich, Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung. p. 501. — 11) Neisser u. Wechsberg, Münch. med. Wochenschr. 1900. Nr. 37. — 12) Klett, Zeitschr. f. Hygiene u. Infectionskrankheiten. Bd. 33. 1900, p. 137. — 13) Berliner klin. Wochenschrift. 1904, p. 215. — 14) Centralbl. f. Bakteriologie. Bd. 31, No. 9. 1902. — 15) Schottmüller, Deutsche med. Wochenschr. 1901, p. 511 und Zeitschr. f. Hygiene u. Infectionskrankheiten. Bd. 36. 1901, S. 368. — 16) Kayser, Centralbl. f. Bakteriologie. Bd. 31. 1902, No. 9. — 17) Brion u. Kayser, Münch. med. Wochenschr. 1902, S. 611. — 18) Handbuch d. pathogenen Mikroorganismen, S. 494.



XVII.

Aus der Strassburger medic. Klinik (Director: Professor Dr. Naunyn).

Ueber die Wirkung der v. Noorden'schen Hafercur beim Diabetes melitus.

Von

Dr. **Sergius Lipetz** aus Moskau.
(Volontärassistent der Klinik im Sommersemester 1904.)

Für die Behandlung aller Diabetesfälle, besonders aber derjenigen schwererer Formen konnte wohl als erster Grundsatz gelten, dass die Zufuhr grosser Massen von Kohlehydrate zu vermeiden sei, da diese vom Kranken nicht oder nur sehr schlecht ausgenützt werden und bei der darauffolgenden starken Glykosurie die Toleranz für Kohlehydrate abnimmt. Von Zeit zu Zeit wurden allerdings von verschiedenen Seiten überaus glänzende Erfolge durch Ernährung mit grössern Mengen irgendwelcher Kohlehydrate berichtet, jedoch fehlen in den meisten Veröffentlichungen genauere Krankengeschichten oder Notizen über die Schwere der behandelten Fälle. Jedenfalls erwarb sich keine dieser Behandlungsmethoden in Deutschland eine grössere Verbreitung und Anerkennung.

Ueberraschend war es daher, als v. Noorden im Jahre 1902 auf der Naturforscherversammlung in Karlsbad die Mittheilung machte, dass er durch grosse Gaben von Hafermehl bei schwerem Diabetes melitus eine günstige Beeinflussung der Glykosurie und der Acidose erzielt habe.

In seiner ausführlichen Publikation[1]), berichtet v. Noorden, dass er mit der weiter unten beschriebenen Diät etwa 100 Fälle behandelt hat. Unter diesen erwähnt er mehr als 10 Fälle mit sehr gutem Erfolg der Behandlung — d. h., als Resultat: Steigerung der Toleranz und Sinken der Acidose; bei einer weiteren Zahl erzielte er eine erhebliche Besserung und wandte von den Kranken das drohende Coma ab. Bei anderen Kranken blieb jeder Erfolg aus, es zeigte sich als einziger Effect der Cur eine starke Erhöhung der Zuckerausscheidung.

Eine Erklärung für das auffallende Verhalten der Diabetischen bei dieser Hafermehlkost giebt uns v. Noorden nicht; er spricht nur die Ver-

1) Von Noorden, Berl. klin. Wochenschr. 1903. No. 36. S. 818—821.



muthung aus, dass die Hafermehlstärke anders sich im Organismus verhält, als die Stärke aus anderen Pflanzen.

Bald darauf veröffentlichte noch I. Sigel[1]) (Aus dem Augustahospital zu Berlin Prof. Ewald) seine Erfahrungen über die Noorden'sche Diät. Auf Grund weniger Fälle, die er zum Theil mit ziemlich gutem Erfolg behandelt hatte, empfieht er ebenso, wie L. Mohr in seiner Monographie[2]) die Hafermehlcur zur Behandlung schwerer Diabetesfälle, insbesondere als das beste Heilmittel der Acidose.

Betrachten wir nun genauer, woraus die Kost bei dieser Hafermehlcur besteht. —

Aus 250 g Hafermehl wird mit 300 g Butter und Wasser ein Brei gekocht, in den 100 g Roborat, das zu 80 pCt. aus Eiweiss besteht, eingerührt werden. Die Patienten erhalten also an Fett allein schon nahezu 2500 Calorien, durch das Roborat circa 400 Calorien und eine Eiweissmenge, die zum Schutz des Körpereiweisses vollkommen ausreichend ist.

Eine Nahrung mit 2900 Calorien wäre nach unserer Erfahrung für einen Diabetischen von ca. 80 kg auch bei einer Zuckerausscheidung von ca. 50—100 g noch ausreichend.

Bei der Zufuhr von ausschliesslich 300 g Fett und nur 80 g Eiweiss wäre das Sinken der Zuckerausscheidung zum mindesten nichts ungewöhnliches; auch könnte sich dann vielleicht bei steigender Toleranz die Acidose vermindern.

Nun erhalten die Patienten zu dieser an sich schon reichlichen Diät im Hafermehl noch eine viel Kohlehydrat enthaltende Zulage.

Nach den Erfahrungen, die man bei schweren Diabetikern gemacht hat, müssten nun die Kohlehydrate zum grössten Theil unverwerthet als Zucker im Urin wieder erscheinen. Dabei könnte dann für kurze Zeit die Acidose bei starker Steigerung der Glykosurie absinken, wie man das häufig beobachtet.

Paradox erscheint aber in v. Noorden's Fällen das Sinken der Glykosurie. Ehe wir mit v. Noorden annehmen, dass die Stärke des Hafermehls sich specifisch anders im Stoffwechsel verhält, als alle übrigen Hexosen, halten wir es doch für nöthig, nachzusehen, ob diese besondere Stellung des Hafermehls im Stoffwechsel nicht nur vorgetäuscht wird.

Es liegt nun die Annahme nahe, dass die Patienten die Kohlehydrate in diesen Fällen überhaupt nicht, oder nur sehr schlecht resorbiren, dass sie also allein von dem, wie oben erwähnt, recht reichlichen Fett- und Eiweissbestand der Nahrung leben.

Wir untersuchten zunächst, um diese Frage entscheiden zu können, die Menge der Trockensubstanz der Fäces bei gewöhnlicher Spitalkost

1) Berl. klin. Wochenschr. 1903. No. 1. S. 19—20

2) Ueber diabet. u. nicht diabetische Autointoxication mit Säuren (Acidosis.)



und bei Haferbreidiät. Dabei zeigte sich, dass bei der letzteren die Trockensubstanz nicht vermehrt war. Es blieb dann als weitere Möglichkeit übrig, dass die Kohlehydrate zum grossen Theil oder vielleicht ganz vor ihrer Resorption vergohren waren und dann in einer Form resorbirt wurden, aus der sie im Körper nicht mehr in Zucker verwandelt werden. Der Haferbrei bildet wohl einen recht guten Nährboden für Gährungspilze, sodass eine sehr reichliche Vergährung im Dünndarm von vornherein nicht unwahrscheinlich erscheint. Direkt oder durch Stoffwechseluntersuchungen konnten wir über diese Vorgänge im Dünndarm keine Aufschlüsse erhalten, es blieb uns aber die Möglichkeit, aus der absoluten Bakterienmenge die mit den Fäces zur Ausscheidung kam, auf die abgelaufenen Gährungsprocesse einen Rückschluss zu ziehen.

Man musste zwei Extreme in Betracht ziehen: Entweder die Kohlehydrate werden zum weitaus grössten Theil und schnell resorbirt; sie müssten dann als Zucker im Urin zum Vorschein kommen. (Die Acidose kann, wie wir aber auseinandergesetzt haben, dabei sinken); in diesem Falle müssten wir keine erhebliche Vermehrung der Bakterienmenge in den Fäces erwarten. Oder es findet eine sehr reichliche Vergährung statt; resorbirt werden verschiedene Gährungsprodukte: niedrige Fettsäure, Oxysäure u. s. w., die Zuckerausscheidung wird durch sie nicht direkt beeinflusst, könnte also auch sinken. Wir wissen übrigens, dass einige dieser Säuren im Stande sind, die Acidose herabzusetzen; in diesem zweiten Fall hätten wir dann eine Zunahme der Bakterienmenge in den Fäces zu erwarten, wie Strassburger gezeigt hat.

Die Bakterienmenge wurde nach der Methode von J. Strassburger[1]) bestimmt, die Methode beruht darauf, dass durch Centrifugiren zunächst nur die gröberen Bestandtheile einer Fäcesemulsion abgeschieden werden, die Bakterien aber suspendirt bleiben. Nach Verminderung des specif. Gewichts der abgegossenen Flüssigkeit durch Zusatz von Alkohol gelingt es, die Bakterien abzucentrifugiren, zu reinigen und nachher ihr Trockengewicht zu bestimmen. Die Methode von Strassburger haben wir nur insofern verändert, dass wir die Fäcesmenge zur Analyse wogen und nicht volumetrisch bestimmten.

Im ersten Versuch machten wir die Bakterienbestimmung in jedem einzelnen Stuhlgang, in den späteren Versuchen vereinigten wir stets die Fäces von einer Periode und bestimmten in einer Probe der Gesammtmenge das Bakteriengewicht.

Die Fäces wurden bis zur Untersuchung auf Eis aufgehoben, um eine weitere Vermehrung der Bakterien in ihnen zu verhüten.

Die Abgrenzung des Stuhlgangs der einzelnen Perioden geschah durch Gaben von 0,3 g Carminpulver. Alle folgenden Angaben der Bakterienmenge sind Mittelzahlen von zwei gut stimmenden Analysen.

1) Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. 46. S. 418.



Der erste Versuch (Tabelle I) wurde bei einer Patientin mit abgelaufenem Gelenkrheumatismus unternommen; da wir uns zunächst orientiren wollten, welchen Einfluss die Diät überhaupt auf die Darmbakterien beim gesunden Menschen hat. Die Patientin hatte scheinbar ganz normale Funktion des Magens und Darmkanals. Sie erhielt 3 Tage gewöhnliche Spitalkost und 3 Tage Noorden'sche Diät. Das Gewicht der Patientin blieb während der Versuchszeit unverändert.

Tabelle I.

	Datum	Zahl der Stuhlgänge	Fäcesmenge in g	Bakterienmenge in Fäces in g	Trockensubstanz in Fäces	pCt. der Trockensubstanz in Fäces	pCt. Bakterien zur Trockensubstanz	pCt. Bakterien zu den Fäces	Diät:
Vorperiode	1903 Dez. 5.—7.	1	125	3,12	35,7	28,6	8,75	2,49	Tägl.: 400 ccm Bouillon, 250 g Fleisch, 400 g Gemüse, 800 g Brot, 800 ccm Milch, 300 ccm Kaffee.
		1	132	2,01	15.9	12,1	12,6	1,52	
	„	1	157	4,69	25,9	16,5	18,1	2,99	
	Gesammt f. Vorperiode		414	9,82	77,5	18.7	12,7	2,37	
Periode d. Noorden-schen Diät	8—10	1	203	12,23	40,2	19,8	30,42	6,02	Tägl.: 250 g Hafermehl, 100 g Roborat, 300 g Butter.
		1	120	7,34	23,2	19,3	31,7	6,12	
	Gesammt f. Per. d. Diät		323	19,57	63,4	19,6	30.9	6,06	

Wir sehen in diesem Versuche eine Zunahme der Bakterienmenge in der Periode der Noorden'schen Diät von 9,82 g auf 19,57 g, also etwa auf das Doppelte, ohne dass dabei die Faecesmenge und ihre Trockensubstanz vermehrt ist.

Im zweiten Versuch (Tabelle II), der bei derselben Patientin angestellt wurde, ergab sich ein ähnliches Resultat: Die Bakterien waren in der zweiten Periode um circa 40 pCt. vermehrt.

Tabelle II.

	Datum	Fäcesmenge in mg	Bakterienmenge in Fäces in mg	Diät:
Vorperiode	1903 Dez. 15.—17.	210,3	26,86	Täglich: 200 ccm Bouillon, 200 ccm Suppe, 200 g Fleisch, 500 g Gemüse, 600 g Brot, 800 ccm Milch, 200 ccm Kaffee.
Periode der Noorden'schen Diät	18.—20.	347	37,73	Täglich: 250 g Hafermehl, 100 g Roborat, 300 g Butter.



In diesem Versuch erfolgte während der Hafermehldiät eine Gewichtsabnahme, von 55,1 kg auf 54,4 kg.

Die Trockensubstanz der Faeces wurde hier nicht wieder bestimmt, da die Faecesmenge und ihre Trockensubstanz, wie wir oben bemerkt haben, von dem Bakteriengehalt unabhängig sind und auch die Schwankungen der Trockensubstanz quantitativ sehr wenig in Betracht kommen. Nachdem wir uns so überzeugt hatten, dass eine sehr starke Darmgährung — für sie dürfen wir die Bakterienvermehrung als Beweis ansehen — durch die Hafermehlkost herbeigeführt werden kann, nahmen wir die gleiche Untersuchung bei Diabeteskranken vor; es musste hier, nach den oben erörterten Voraussetzungen bei starker Bakterienvermehrung scheinbar Steigerung der Toleranz, beim Fehlen der Bakterienzunahme sehr starke Erhöhung der Zuckerausscheidung eintreten. Es handelte sich im ersten Versuch um einen Fall von recht schwerem Diabetes. Wir lassen einen kurzen Auszug der Krankengeschichte folgen.

Anamnese: Patientin K. 63 Jahre alt. Mutter potratrix, Vater an Apoplexie gestorben, eine Schwester war sehr dick und hatte grossen Durst. Vor zwei Jahren Tod des Mannes, der die Patientin sehr deprimirt hat. Vor einem Jahr ungefähr bekam die Kranke auffallend starken Durst und Hunger, sie fühlte sich matt und hatte geschwollene Füsse; es wurde damals Zucker im Urin constatirt. Die Nahrung bestand die ganze Zeit vorwiegend aus Kartoffeln und Fleisch; seit 3 Wochen Verschlechterung des Befindens.

Status praesens: Sklerose der fühlbaren Arterien, Befund an den inneren Organen o. B.

Tabelle III.

Datum 1904	Urinmenge	Zucker polarimet. pCt.	Zucker polarimet. Gesammtmenge in g	Legalsche Reaction	Eisenchloridreaction	Aceton in g	Oxybuttersäure in g	Körpergewicht in g	Fäcesmenge in g	Bakterienmenge in Fäces in g	Diät:
Jan. 21.	1700	4,75	80,7	+	schw.	—	—	32,4	620	42,13	400 ccm Bouillon, 100 g Fleisch. 2 Eier, 30 g Butter, 50 g Brod, 200 ccm Milch, 200 g Gemüse, 200 ccm Wein, 600 ccm Kaffee.
22.	1275	3,9	49,0	+	schw.	—	—	—			
23.	1550	2,7	41,8	+	+	1,3	3,3	—			
24.	2000	4,5	90,0	+ +	+	2,2	7,2	31,9	905	8,03	250 g Hafermel, 100 g Roborat, 300 g Butter, 200 ccm Wein.
25.	2550	4,8	122,4	+ + +	+ +	—	—	—			
26.	4600	3,7	170,2	+ + +	+ +	4,2	16,5	—			
27.	2150	3,5	75,2	+	+	1,9	5,6	31,3	—	—	100 g Fleisch, 50 g Butter, 150 ccm Milch, 50 g Brod, 200 g Gemüse, 200 ccm Wein, 500 ccm Kaffee.
28.	1500	2,35	40,5	+	+	—	—	—	—	—	

Ein günstiger Erfolg der Hafercur auf das Befinden der Kranken blieb aus, die Stärke gelangte vielmehr offenbar zum grossen Theil als Zucker im Urin zur Ausscheidung, auch die Acidose wurde nicht günstig beeinflusst, ihr Ansteigen ist, vielleicht zufällig, vielleicht aber auch eine Folge der sehr reichlichen Fettzufuhr.



In diesem Fall, wo, nach der Zuckerausscheidung im Urin zu schliessen, sicher keine erhebliche Vergährung der Kohlehydrate stattfand, sank nun auch die Bakterienmenge in der zweiten Periode sehr bedeutend, bis auf ein Fünftel des Werthes der ersten Periode.

Nach Aussetzen der Hafermehldiät sanken die Zucker- und Acidosewerthe wieder; am nächsten Tage entwickelte sich aber ein Coma diabeticum, in dem die Patientin starb. Wir möchten sein Eintreten hauptsächlich darauf zurückführen, dass zu spät und in zu geringer Menge Natrium bicarb. gegen unserer Gewohnheit eben wegen der Hafercur gegeben wurde.

Die Section ergab eine sehr starke Pankreasatrophie. In dem folgenden Falle, in dem wir die Untersuchungen an einem Diabetischen vornahmen, handelte es sich um einen mittelschweren Fall.

43 Jahre alte Frau.

Die Anamnese ergab Folgendes: Vater an Phthisis pulmonum gestorben, sonst Familie gesund. Die Patientin war bis vor vier Jahren immer gesund; damals wurde während der Gravidität neben Eiweiss auch Zucker im Urin entdeckt. Seit jener Zeit grosser Durst und grosser Hunger. Urin wurde nur selten untersucht; er enthielt stets Zucker. Strenge Diät wurde nie gehalten; nur zeitweilig wurden Mehl- und Kartoffelspeisen etwas eingeschränkt. Im Februar 1902 Pruritus vulvae. Patientin ist in der letzten Zeit abgemagert und fühlt sich matt. Mässiger Potus.

Status praesens: Innere Organe o. B. Urin stets eiweissfrei.

(Siehe umstehende Tabelle IV.)

In diesem Fall (Tabelle IV) ging unter v. Noorden'scher Diät die Acidose etwas herab, die Zuckerausscheidung stieg im Durchschnitt nur um etwa 10 g an, es war unseren Voraussetzungen nach also anzunehmen, dass die Kohlehydrate hier zum geringsten Theil resorbirt, zum grössten Theil vergohren wurden. Diese Erwartung bestätigte sich auch; wir finden eine starke Zunahme der Bakterien in den Faeces der zweiten Periode.

Es gelang uns übrigens leicht, nach Aussetzung der Hafermehldiät in wenigen Tagen durch Regelung der Diät, nach den bei uns üblichen Grundsätzen, die Patientin ganz zuckerfrei zu machen und auch die Acidose bis auf Spuren zum Verschwinden zu bringen.

Einer weiteren Zahl von Diabeteskranken gaben wir ebenfalls die v. Noorden'sche Haferbreidiät, doch in keinem Fall gelang es uns so durchschlagende Erfolge zu erzielen, wie sie v. Noorden hatte.

Einen anfangs scheinbar günstigen Erfolg hatten wir bei einer Patientin mit ziemlich leichtem Diabetes.

Frau K., 57 Jahr alt.

Vor 20 Jahren Gelenkrheumatismus, mehrfach seit 12—15 Jahren Gallenstein-Anfälle mit Steinabgang; vor 6 Monaten letzter Anfall. September 1902 Perineoplastik, bald darauf, als wegen Furunkulose der Urin untersucht wurde, wurde Zucker in ihm gefunden. Patientin klagt über Mattigkeit, gesteigerten Durst, Harndrang, Pruritus vulvae, Cataracta.



Tabelle IV.

Datum 1904	Urinmenge	Reaction des Urins	Zucker polarimetrisch pCt.	Zucker polarimetrisch Gesammtmenge in g	Legal'sche Reaction	Eisenchloridreaction	Aceton in g	Oxybuttersäure in g	Fäcesmenge in g	Bakterienmenge in Fäces in g	Körpergewicht	Diät	Ordination
Mai 20.	3300	Alk.	1,14	37,6	+ +	+ +	1,26	3,99	} 540	8,47	66,4	60 g Brod, 200 g Fleisch, 2 Eier, 200 ccm Milch, 300 ccm Rahm, 80 g Butter, 600 ccm Bouillon, 100 g Salat, 200 g Spinat.	Natr. bicarb.
21.	3050	„	1,21	36,9	+ +	+ +	—	—			—	Dasselbe.	30 g
22.	2050	„	1,43	29,3	+ +	+ +	1,44	5,15			—	Dasselbe.	„
23.	2160	„	1,80	38,9	+ +	+ +	1,45	4,44	} 830	16,22	—	250 g Hafermehl, 100 g Roborat, 300 g Butter.	„
24.	2800	„	1,73	48,4	+ +	+	—	—			—	Dasselbe.	„
25.	2220	„	1,85	41,1	+ +	+	0,97	3,08			—	Dasselbe.	„
26.	2800	„	0,9	25,2	+	+	—	—	—	—	—	100 g Hafermehl, 50 g Roborat, 190 g Butter, 600 ccm Bouillon, 2 Eier, 30 g Brod, 200 g Fleisch, 400 g Gemüse, 150 ccm Rahm.	20 g
27.	2600	„	1,1	28,2	+	+	—	—	—	—	—	50 g Hafermehl, 25 g Roborat, 115 g Butter, 30 g Brod, 200 g Fleisch, 400 g Gemüse, 2 Eier, 150 ccm Rahm, 600 ccm Bouillon.	„
28.	3100	„	0,6	18,6	+	+	—	—	—	—	68,2	30 g Brod, 200 g Fleisch, 2 Eier, 100 ccm Milch, 300 ccm Rahm, 80 g Butter, 600 ccm Bouillon, 400 g Gemüse, 200 ccm Gemüse.	„
29.	3400	„	0,3	10,2	+	+	—	—	—	—	—	20 g Brod, 200 ccm Rahm, 200 g Fleisch, 2 Eier, 100 ccm Milch, 600 ccm Bouillon, 400 g Gemüse, 80 g Butter, 200 ccm Wein.	„
30.	2200	„	0,3	6,6	+	+	—	—	—	—	—	Dasselbe ohne Fleisch.	10 g
31.	1200	J	0,44	5,28	Schw.	Schw.	0,36	—	—	—	—	Dasselbe.	„
Juni 1.	1700	„	0,25	4,25	„	„	—	—	—	—	—	Dasselbe.	„
2.	2100	„	0,13	2,73	„	„	—	—	—	—	—	Dasselbe.	„
3.	1800	„	0,25	4,25	Spur	Spur	—	—	—	—	—	Dasselbe ohne Brod.	„
4.	2300	„	0	0	„	„	—	—	—	—	—	—	„

Status praesens: Verbreiterung des Herzens nach links; systolisches Geräusch an der Spitze. Leber drei fingerbreit den Rippenrand überragend, Palpation rechts schmerzhaft, besonders in der Gallenblasengegend. Sonst Organe ohne Besonderes.

Nachdem schon vorher durch Regelung der Diät die Zuckerausscheidung bei dieser Patientin von 144 g bis 7 g pro Tag herabgegangen war, wurde der Urin bei der v. Noorden'schen Diät fast ganz zuckerfrei. Doch trat beim Uebergang zur gewöhnlichen Diät wieder starke Glykosurie auf.

Tabelle V.

Datum 1903	Urinmenge	Zucker pCt.	Zucker Gesammt	Legal'sche Reaction	Eisenchloridreaction	Körpergewicht in kg	Diät	Bemerkungen
Nov. 24	875	1,4	12,25	0	0	73	175 g Fleisch, 2 Eier, 25 g Brot. 60 g Käse, 30 g Butter, 200 g Sauerkraut, 200 g Salat, 15 g Oel, 100 ccm Rahm, 600 ccm Bouillon.	
25	1400	0.5	7,0	0	0		Dasselbe.	
26	1500	0.5	7,5	0	0	73	150 g Hafermehl. 60 g Roborat, 180 g Butter, 1000 ccm Kaffee, 200 ccm Wein.	
27	2000	0,15	3,0	0			120 g Hafermehl. 48 g Roborat. 145 g Butter, 1000 ccm Kaffee, 200 ccm Wein.	Erysipel des Unterschenkels Erbrechen
28	1500	0.1	1,5	0	0		144 g Hafermehl. 57 g Roborat. 173 g Butter, 1000 ccm Kaffee. 200 ccm Wein.	
29	2250	0,02	0,45	0	0	72,8	123 g Hafermehl. 49 g Roborat. 148 g Butter, 1000 ccm Kaffee. 200 ccm Wein.	
30	1100	0,5	5,5	0	0		100 g Fleisch, 112 g Hafermehl, 45 g Roborat, 135 g Butter. 1000 ccm Kaffee, 200 ccm Wein.	
Dec. 1	1200	0,5	6,0	0	0		67 g Hafermehl. 27 g Roborat, 110 g Butter, 175 g Fleisch. 300 g Sauerkraut, 2 Eier. 200 g Salat. 15 g Oel, 200 ccm Wein.	
2	1100	1,0	11,0	0	0		Dasselbe.	
3	1800	1,0	18.0	0	0		50 g Brot, 175 g Fleisch, 2 Eier, 60 g Käse, 30 g Butter, 600 ccm Boullon, 100 ccm Rahm, 200 g Salat, 15 g Oel, 300 g Weisskraut, 1000 ccm Kaffee, 200 ccm Wein.	
4	2450	0,15	3,7	0	0		Dasselbe.	
5	1400	0,7	9,8	Spur	0		Dasselbe.	
6	1350	0,5	6.75	Spur	0	72.8	Dasselbe.	
7	2200	0.2	4,4	Spur	0		30 g Brot, 50 g Rahm. 175 g Fleisch, 20 g Butter, 2 Eier. 60 g Käse. 600 ccm Bouillon, 200 g Salat, 15 g Oel, 300 g Weisskraut, 1000 ccm Kaffee, 2000 ccm Wein.	
8	1400	0,4	5,6	Spur	0		Dasselbe.	
9	1800	0	0	Spur	0		Dasselbe.	
10	1600	0,1	1,6	Spur	0		Dasselbe.	
11	1400	1,25	17,5	+	Spur		1000 ccm Kaffee.	
12	750 Theil verloren	1,3	?	+	+		Dasselbe.	
13	1000	2.3	23,0	++	++		2 Eier, 100 g Fleisch. 600 g Bouillon, 2 Apfelsinen, 1000 ccm Kaffee.	Fieberfrei
14	1400	4,0	56,0	+	+		50 ccm Rahm, 200 ccm Milch. 100 g Fleisch, 2 Eier. 30 g Brot. 30 g Laevulose, 60 g Käse, 1 Apfelsine, 600 ccm Bouillon. 1000 ccm Kaffee. 200 ccm Wein.	



Datum 1903	Urinmenge	Zucker pCt.		Legal'sche Reaction	Eisenchlorid-reaction	Körpergewicht in kg	Diät	Bemerkungen
Dec. 15	1100	4,0	44,0	+	+		50 ccm Rahm, 175 g Fleisch, 2 Eier, 30 g Brot, 30 g Butter, 60 g Käse, 200 g Salat, 15 g Oel, 600 ccm Bouillon, 1000 ccm Kaffee, 200 ccm Wein.	
16	1000	2,25	22,5	Schw.	Schw.	72,0	Dasselbe.	
17	1350	1,45	19,6	Spur	Spur		Dasselbe.	
18	1500	0,65	9,75	0	0		Dasselbe.	
19	1400	0,65	6,1	0	0		Dasselbe.	Erysipel des Unter-schenkels Erbrechen
20	1200	2,1	25,2	Spur	Spur		154 g Hafermehl, 62 g Roborat, 185 g Butter, 800 ccm Kaffee, 200 ccm Wein.	
21	1700	1,75	29,7	+	+		208 g Hafermehl. 83 g Roborat, 250 g Butter, 800 ccm Kaffee, 200 ccm Wein.	
22	2050	1,35	27,6	+	Schw.		250 g Hafermehl, 100 g Roborat, 300 g Butter, 800 ccm Kaffee, 200 ccm Wein.	
23	2400	0,75	18,0	Schw.	0		175 g Fleisch, 2 Eier, 50 ccm Rahm, 60 g Käse, 30 g Butter, 15 g Brot, 30 g Sauerkraut, 600 ccm Bouillon, 200 ccm Wein, 1000 ccm Kaffee.	
24	1650	0,9	14,85	0	0		Kein Brot. 175 g Fleisch, 2 Eier, 50 ccm Rahm, 60 g Käse, 30 g Butter, 300 g Sauerkraut, 200 g Salat, 15 g Oel, 600 ccm Bouillon, 200 ccm Wein, 1000 ccm Kaffee.	
25	1300	0	0	0	0		Dasselbe.	
26	1300	0	0	0	0	72	Dasselbe.	

In den weiteren 3 Tagen Zulage von je 100 ccm Milch, am 4. Tage ausserdem noch 10 g Brot, vom 5. Tage an 20 g Brot. Die Kranke blieb noch 10 Tage zuckerfrei, bis ein intercurrentes Erysipel wieder zur Zuckerausscheidung führt.

Später, nachdem die Patientin ein leichtes Erysipel überstanden hatte, tritt eine beträchtliche Zuckerausscheidung und schwache Legal'sche und Gerhardt'sche Reaction im Urin auf. Nachdem diese verschwunden sind und die Zuckermenge sich wieder vermindert hat, bekommt die Kranke nochmals Hafermehldiät, jetzt aber steigt die Zuckerausscheidung an und es zeigte sich, vielleicht zufällig, eine unbedeutende Acidose.

Während also das erste Mal die Haferbreidät ohne Zuckerausscheidung vertragen wurde, trat das zweite Mal eine stärkere Glykosurie auf, wohl in Folge veränderter Resorptionsverhältnisse.

Erwähnen müssen wir noch, dass, nachdem mehrere Patienten einige Tage die Hafermehldiät genossen hatten, Erbrechen eintrat oder dass diese Kostform überhaupt verweigert wurde.

Die guten Erfolge, die andere mit der Hafermehlcur erzielten, scheinen also nach unseren Untersuchungen zumeist darauf zu beruhen, dass trotz der reichlichen Kohlehydratzufuhr Kohlehydrate nicht oder nicht nennenswerth resorbirt wurden. Ob den resorbirten Gährungsproducten irgendwelche spezifische Wirkung zukommt, müssen wir dahin-

gestellt lassen, da wir nie einen eclatanten Erfolg erzielten und darum auf eine Untersuchung der Gährungsproducte selbst verzichteten. Jedenfalls glückt es nach unserer Erfahrung regelmässiger durch quantitative und qualitative Regelung der Diät, die Toleranz für Kohlehydrate zu steigern und damit auch die Acidose herabzusetzen oder zum Verschwinden zu bringen.

Ueber die Gefahren des Coma kommen wir fast immer durch rechtzeitig, d. h. sobald die Acidose constatirt ist, gereichte grosse Dosen von Natr. bicarbon (bis der Urin alkalisch wird) hinweg.

Vielleicht kann man aber in Fällen von schwerem Diabetes melitus mit Darmstörungen von der Haferbreidiät einige Erfolge dadurch erwarten, dass durch sie die Darmfäulniss herabgesetzt wird. Allerdings wird man zweckmässig in diesen Fällen geringere Mengen von Haferbrei verabreichen.

XVIII.

Aus der Strassburger medic. Klinik (Director: Professor Dr. Naunyn).

Ueber die Einwirkung der Glykoronsäureausscheidung auf die Acidose.

Von

Dr. **Julius Baer,**

Saal- und Laboratoriumsassistent vom 1. October 1900 bis 30. September 1904.

Ueber die Entstehung der gepaarten Glykuronsäure und die Muttersubstanz der Glykuronsäure gehen die Ansichten der verschiedenen Forscher noch weit auseinander.

Schmiedeberg[1]) fasste die Säure als ein Oxydationsproduct des Zuckers auf, das durch den Paarling, der zufällig oder experimentell in den Stoffwechsel gelangt, fixirt wird. Fischer und Piloty[2]) glaubten, dass zunächst eine glykosidartige Verbindung zwischen Traubenzucker und Paarling stattfindet und dass diese dann zu der frei im Stoffwechsel nicht vorkommenden Säure oxydirt werde. Paul Meyer[3]) — und Neuberg[4]) stellt sich in seiner Monographie auf denselben Standpunkt — sehen die Glykuronsäure als Product unvollständiger Verbrennung bei zu starker Zucker- oder zu geringer O-Zufuhr oder bei Zufuhr eines Paarlings an. Die Ausscheidung der Glykuronsäure soll aber nach ihrer Ansicht von vermehrter Bildung eines Paarlings im Körper vollständig unabhängig sein.

Auffällig erscheint bei dieser Annahme, z. B. in einem Versuch Paul Meyer's (l. c.) mit Erstickung am Kaninchen, dass das ausgeschiedene, nicht vermehrte Phenol zur Bildung des Minimums an gepaarter Säure, das nach der Drehung berechnet oder durch das Bromphenylhydrazid nachgewiesen wird, nicht ausreicht, selbst wenn gar keine gepaarten Schwefelsäuren ausgeschieden werden. Man muss daher doch vielleicht Bial[5]) Recht geben, dass ein noch nicht genau bekannter oder nicht berücksichtigter Paarling vermehrt ist. Der gleiche Einwand trifft auf den Versuch von Wohlgemuth[6]) zu, abgesehen davon, dass die Elementaranalyse, besonders der N-Werth,

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 3.
2) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 24. S. 522.
3) Zeitschr. f. klin. Med. 47. S. 68.
4) Ergebn. d. Physiol. III. S. dort auch ausführliche Literaturangabe.
5) Zeitschr. f. klin. Med. 47. S. 145.
6) Berl. klin. Wochenschr. 1904. No. 41.



besser oder gerade so gut auf das ampherglykuronsaure Brucin als auf die angenommene Phenol- oder Kresolglykuronsäure passt und dass der directe Nachweis des Paarlings fehlt. Zum mindesten wäre ein Vergleich des Schmelzpunctes zu verlangen, wenn er auch nicht vollständig beweisend wäre.

Durch Versuche Paul Meyers (l. c.), noch beweisender durch die Versuche Hildebrandt's[1]), der Vergiftung mit Thymotinpiperidid durch reichliche Glykosezufuhr verhüten konnte, ist wohl bewiesen, dass Glykose im Ueberschuss dem Körper zugeführt zum mindesten schneller in Glykuronsäure übergehen oder sich mit den toxischen Substanzen paaren kann als die meisten Zucker oder andere Substanzen, die im Körper vielleicht auch nur in zu geringer Menge frei vorhanden sind.

Dem gegenüber kommt Loewi[2]) auf Grund seiner Versuche, die allerdings nicht mehr als eine gewisse Wahrscheinlichkeit bieten können, zum Schlusse, dass Glykuronsäure nicht aus Zucker oder aus den Molecülen im Eiweiss entsteht, die zur Zuckerbildung bei maximaler Phlorhizinglykosurie als Material dienen. Er nimmt an, dass die Glykuronsäure aus anderen Complexen der Eiweissmolecüle entstehe, die mit der Zuckerbildung nichts zu thun haben.

Uebrigens giebt Paul Meyer (l. c.) selbst die Möglichkeit zu, dass Glykuronsäure nicht nur aus Traubenzucker entstehen kann. Eine letzte Theorie stellt Geelmuyden[3]) über Herkunft und Bedeutung der Glykuronsäure auf: er lässt Zucker und Glykuronsäure — auch unter normalen Bedingungen — aus Fett neben den „Acetonkörpern" entstehen und diese nach Paarung mit der Glykuronsäure verbrennen. Nach dieser Theorie müsste also ausgiebige Ausscheidung von Glykuronsäure eine besonders starke Acidose hervorrufen, da dann die Paarung eingeschränkt werden müsste oder überhaupt nicht stattfinden kann.

Ich glaubte, den oben auseinander gesetzten Fragestellungen näher treten zu können, auf Grund folgender Erwägung:

Ich konnte in einer früheren Arbeit[4]) zeigen, dass sich durch Phlorhizinglykosurie bei Hunden, die hungerten, oder trotz Ernährung bei der Vergiftung in N-Deficit kamen, eine Acidose erzielen lässt; das Auftreten von β-Oxybuttersäure und Aceton im Urin deutete ich danach als Folge der Zuckerausscheidung bei gleichzeitigem Verlust von Körper-N. Die Curve der Acetonkörper steigt gewöhnlich — in allen Versuchen, in denen überhaupt eine nennenswerthe Acidose auftritt (s. sp. Tab. III) — steil an, so dass am 4. Tag der Vergiftung meist das 20—50fache der normalen Acetonausscheidung erreicht ist und auch beträchtliche Mengen Oxybuttersäure im Urin erscheinen. Aehnliche Störungen wie bei der Phlorhizinglykosurie mussten sich bei hungernden Hunden durch grössere

1) Arch. f. exp. Path. 44.
2) Arch. f. exp. Path. 47. S. 56.
3) Zeitschr. f. physiol. Chem. 41. S. 128.
4) Arch. f. exp. Path. 51.



Gaben von Körpern, die als gepaarte Glykuronsäure im Urin wieder erscheinen, erzielen lassen, nämlich gesteigerte N-Ausscheidung und Entziehung eines kohlehydratähnlichen Körpers, der Glykuronsäure, aus dem Stoffwechsel. Die Bedingung, dass die Stoffe selbst im Körper nicht verbrannt oder weiter im Stoffwechsel verwerthet werden, lässt sich bei den Glykuronsäurepaarlingen leicht ziemlich vollständig erfüllen. Man konnte hoffen, auf diesem Weg einigen Aufschluss über die Bedeutung der Glykuronsäure zu erhalten; denn war sie dem Zucker im Stoffwechsel vollständig gleichwerthig, als das nächststehende Oxydationsproduct desselben, führte sie zum Verlust der gleichen Körperbestandtheile, auch der gleichen N-Gruppen, deren Verlust beim Phlorhizindiabetes des Hundes die Acidose bedingt, so sollte auch ihre Entziehung zu einer Acidose führen, wenn nicht durch die geringe Oxydation gerade in dieser Richtung — vom Traubenzucker zur Glykuronsäure — die Entstehung oder Persistenz der Acetonkörper verhindert wird.

Ich gab Hunden, um Glykuronsäureausscheidung hervorzurufen, feingepulverten Campher in kleinen Packetchen aus japanischem Papier. Vor Beginn des Versuchs wurde eine Hungerperiode von 3 Tagen eingeschaltet; Wasser erhielten die Thiere in beliebiger Menge. Der Urin wurde meist auf 1000 ccm aufgefüllt, Stickstoff nach Kjeldahl, Ammoniak nach Kalkzusatz durch Destillation im Vacuum bestimmt, Aceton nach Messinger in der üblichen Weise titrirt. Schwierigkeiten bereitete es, die Campherglykuronsäure aus dem Aetherextract des Urins vollständig zu entfernen; denn selbst nach wiederholter Fällung mit basischem Bleiacetat und Ammoniak liess sich in dem eingeengten Filtrat, das noch starke Molisch'sche Reaction gab, ein neuer Niederschlag mit Blei und NH_3 erzeugen, so dass wir uns zuletzt mit der Constatirung der Drehung einer nur noch sehr wenig Campherglykuronsäure enthaltenden Lösung begnügen mussten. Die gefundene Linksdrehung ist also wohl in allen Versuchen zu gross.[1])

Die Drehung im Urin wurde nach Klärung mit Bleiacetat bestimmt; das Filtrat enthielt kein Blei, da, wie wir uns überzeugten, ein Ueberschuss von Bleiacetat die Linksdrehung auch der Campherglykuronsäure bedeutend verstärkt.

---

1) Es gelang allerdings — in den ersten Controllversuchen ohne erhebliche Verluste an Oxybuttersäure — durch Baryt und Alcohol von Glykuronsäure freie Lösungen zu erhalten; in einer Anzahl Versuche arbeiteten wir darum so, dass wir den Aetherextract mit überschüssigem Baryt bis nahe zur Trockne eindampften, mit heissem Alcohol fällten, und die Fällung mehrmals mit heissem Alcohol auswuschen und verrieben; das Filtrat nach Eindampfen mit H_2SO_4 ansäuerten. Doch zeigte sich später, dass bei reichlichem Barytzusatz Verluste von 10—30 pCt. an Oxybuttersäure auftraten, sodass ich auf die Wiedergabe der nach dieser Methode gewonnenen Zahlen verzichte und nur auf die Acetonwerthe, die in den übrigen Versuchen stets in gleicher Richtung mit der Oxybuttersäurewerthen gehen, mich stützen muss.

1. Versuch.

Versuchstag	Gewicht des Thieres	N-Ausscheidung in g	N als NH_3 in g	Camphergabe	Linksdrehung des Urins im 20 ccm-Rohr 1000 Urin	Aceton	Reduction
1.	7200	2,67	0,178	—	—	0,0082	—
2.	6950	3,19	0,308	2 × 4 g	0,72°	0,0102	—
3.	6730	4,68	0,572	2 × 6 g	1,40°	0,0116	Nach dem Kochen
4.	6450	6,13	0,847	2 × 6 g	1,50°	0,0152	Nach dem Kochen
5.	—	6,78	0,763	2 × 8 g + 5 g Buttersäure*) subcutan	1,73°	0,0303	Nach dem Kochen
6.	6050	6,79	1,001	—	1,73°	0,0179	Schwach b. Kochen

*) Mit NaOH neutralisirt.

Von einer Angabe der Säure in g., nach ihrer specifischen Drehung berechnet, wurde Abstand genommen, da sie im Urin doch als Salz und von anderen Körpern beeinflusst vorhanden war.

Für den 5. und 4. Tag würden sich je 26,3 g Campherglycuronsäure mit 14,84 g Glykuronsäure ergeben.

Schon vom 3. Tag an war der Hund nicht mehr so munter wie zuvor, vom 4. Tag ab stand er meist steif da; am Tage nach Beendigung des Versuches frisst der Hund gierig 3/4 kg Fleisch, mehrere Stunden darauf treten klonische Zuckungen mit Opisthotonus auf. Am folgenden Morgen ist der Hund todt.

Section: Darm ohne Röthung, kein Campher mehr im Darm, nur die Faeces im Mastdarm lassen schwachen Camphergeruch erkennen. 400 ccm Urin vom letzten Versuchstag werden eingedampft, mit Ammonsulfat versetzt und, mit Schwefelsäure angesäuert, mit Aether extrahirt. Aetherextract auf 10 ccm gebracht, dreht — 2,95° im 20 cm-Rohr; nach Fällung mit basischem Bleiacetat und Ammoniak, dann Ansäuern mit Schwefelsäure Drehung von 0,42° (30 ccm drehen 0,14°). Die Flüssigkeit enthielt noch reichlich gepaarte Glykuronsäure; auf eine weitere Ausfällung derselben wird verzichtet. Die Urinreste, vom 2. Tag 775 ccm, vom ersten 820 ccm, vom vierten 785, vom fünften 230 ccm von der Gesammtmenge von je 1000 ccm werden vereinigt, mit basischem Bleiacetat und Ammoniak gefällt, abgesaugt, Niederschlag ausgewaschen, Filtrat eingedampft und nochmals in gleicher Weise gefällt; das Filtrat wird eingedampft, mit Schwefelsäure stark sauer gemacht und mit Alkoholäther (1 : 3) gefällt, Alkohol und Aether werden bei Zimmertemperatur abgedunstet; der Rückstand wird mit Aether extrahirt. Der Aetherrückstand auf 1000 aufgefüllt (enthält noch reichlich gepaarte Glykuronsäure) dreht — 1,50, nach nochmaliger Fällung mit Blei und NH_3—0,93°. Auch hier gelang die vollständige Ausfällung der gepaarten Säuren nicht; immerhin giebt die Drehung auch, wenn man sie auf Oxybuttersäure beziehen wollte,

minimale Werthe, ca. 0,35 g für 4 Tage. Dass ein Nachweis der Crotonsäure nicht gelang, bildet bei diesen geringen überhaupt rechnerisch möglichen Mengen von Oxybuttersäure kaum einen sicheren Beweis für ihre Abwesenheit. Mehr ins Gewicht fällt das Ausbleiben einer deutlichen Vermehrung des Acetons; die hier gefundene ist kaum ausserhalb der Fehlergrenzen und erheblich geringer, als der Steigerung des gesammten Stoffwechsels entspricht; dagegen bringt die Zufuhr von 5 g Buttersäure eine nur geringe, aber deutliche Vermehrung der jodbindenden Substanz hervor, die man auch beim gesunden Tier findet; keineswegs finden wir aber eine so starke Beeinflussung der Acidose, wie sie Loeb und ich[1]) durch die gleiche Säure bei diabetischen Hunden hervorrufen konnten. Auffallend ist die hohe NH_3-Ausscheidung am 4. und 6. Tag; sie entspricht ziemlich genau dem Basenäquivalent der ausgeschiedenen Campherglykuronsäure (aus der Drehung berechnet). Eine Oxybuttersäureausscheidung oder Acetonvermehrung bestand also in diesem Versuche nicht.

2. Versuch.

Versuchstag	Gewicht des Thieres	N-Ausscheidung in g	N als NH_3 in g	Gegeben	Drehung des Urins im 20 ccm-Rohr	Aceton	Reduction
1.	9900	2,70	0,142	—	—	0,0185	—
2.	9700	3,51	0,278	2 × 5 g Campher	— 0,85	0,0256	—
3.	9400	5,44	0,588	2 × 5 g Campher	— 1,66	0,0280	Nach dem Kochen
4.	9350	5,56	0,508	2 × 5 g Campher + 2 g Phloridzin subcutan**)	+0,36	0,0276	+ +
5.*)	—	1,04	0,081	5 g Campher†) 2 g Phloridzin	—	Legal 0	+ +

*) 6 Stunden nach dem letzen Urinabgang gestorben unter plötzlich eintretenden Krämpfen; 150 ccm Urin.

**) In 1 proc. Natriumcarbonatlösung (40 ccm) gelöst.

†) Erbrochen.

Im Wesentlichen verlief der Versuch gleich dem vorhergehenden, eine deutliche Acetonvermehrung blieb ebenfalls aus.

Auffällig ist nun, dass auch nach Zufuhr einer grossen Phlorhizindosis eine Acetonvermehrung ausblieb, trotzdem starke Glykosurie eintrat.

In den folgenden Versuchen gaben wir darum Thieren, bei welchen bereits eine Acidose bestand, Campher, um seine Wirkung auf dieselbe zu erkennen. Versuch 3 ist in der angegebenen Richtung wegen der ab-

1) Noch nicht veröffentlicht.



solut zu niedrigen Werthe und Ausschläge nicht zu verwerthen; dennoch lasse ich ihn hier als Beispiel einer rudimentären Acidose bei Phlorhizinvergiftung folgen, da er einen Vergleich mit der Acetonausscheidung bei der reinen Camphervergiftung gestattet.

3. Versuch.

Versuchstag	Gewicht des Thieres	N-Ausscheidung in g	Zuckerscheidung in g	Eingegeben	Aceton	Oxybuttersäure
1.	5800	2,2	—	—	0,0049	—
2.	5600	5,05	8,46	1,5 Phloridzin subcutan	0,0151	0,032
3.	5500	5,34	12,95	1,5 Phloridzin	0,0560	0,075
4.	5310	4,79	11,9	1,5 Phloridzin	0,0554	0,106
5.	5100	5,43	14,03 (Allihn)*)	1,5 Phloridzin 2 × 6,0 Campher***)	0,0400	—
6.	4850	4,97	14,16 (Allihn)**)	1,5 Phloridzin	0,0348	—

*) Pol 9,1 g.
**) Pol 9,9 g.
***) Nachts ist das Thier aufgeregt, zeigt auch einmal Krämpfe von einer halben Minute Dauer.

In diesem Versuch steigt die Acetonausscheidung doch auf das 11-fache des Normalwerthes; auffällig bleibt auch hier das Absinken der Acetonausscheidung nach der Camphergabe.

4. Versuch.

Versuchstag	Gewicht des Thieres	N-Ausscheidung in g	Zuckerscheidung in g	Eingegeben	Aceton	Oxybuttersäure
1	4600	4,61	10,2 (Pol.)	1,0 Phloridzin in 3,0 Alkohol	0,0380	0
2	4370	5,34	12,0 [Allihn***)]	1,0 Phloridzin	0,0780	0,178
3	4150	4,68	11,5 [Allihn †)]	1,0 Phloridzin	0,1289	0,600
4*)	3950	4,06	12,5 [Allihn ††)]	0,5 Phloridzin. 2 × 4,0 Campher	0,0597	—
5**)	3800	4,66	8,4 [Allihn†††])	—	0,0438	—

*) Nach der ersten und zweiten Camphergabe, kurze Zuckungen in den Extremitäten.
**) Thier recht matt, liegt meist apathisch da, erholt sich aber gegen Abend wieder.
***) Pol. 11,5 g.
†) Pol. 10,2 g.
††) Pol. 8,3 g (Nach Vergährung Pol. — 0,78 pCt. [500 Urin]).
†††) Pol. 2,9 g (Nach Vergährung Pol. — 0,86 pCt. [500 Urin]).

In diesem Versuch vertrug das Thier wenigstens am vierten Tag den Campher ohne schwerere Schädigung, die N-Curve und Zuckerausscheidung zeigte keine wesentliche Abweichung von der der vorhergehenden Tage.

Wir waren mit der Phlorhizingabe am 4. Tag herabgegangen, da wir den Abfall, den die Zuckerausscheidung dadurch erlitt, zunächst durch



Glykuronsäure ausgleichen wollten; wie sich zeigte, stieg die Zuckerausscheidung trotzdem, wohl in Folge der Camphergabe, an. Die Acetonausscheidung sank nach Campher auf weniger als die Hälfte herab.

Den folgenden Versuch betrachte ich kaum als beweisend für das Verhalten der Acidose, da das Thier auf die Camphergabe schwere Krämpfe bekam, sich auch Unregelmässigkeiten in N- und Zuckerausscheidung zeigten. Dennoch führe ich ihn hier an, da in ihm die geringe Toleranz der hungernden Phlorhizinthiere gegen Campher sehr deutlich hervortritt. Sie ist wohl nicht allein durch die schnelle Resorption aus dem leeren Darm bedingt.

5. Versuch.

Versuchstag	Gewicht des Thieres	N-Ausscheidung in g	N als NH_3 in g	Zuckerausscheidung in g	Eingegeben	Aceton in g	Oxybuttersäure in g
1	8340	2,43	0,128	—	—	0,0055	—
2	8150	2,56	0,142	—	—	0,0049	—
3	8100	7,14	0,255	23,3	1,5 Phloridzin in 3 Alkohol	0,0186	Spur
4	7850	8,83	0,399	24,7	1,5 Phloridzin	0,1058	0,243
5	7700	8,09	0,478	21,88 [Allihn **)]	1,5 Phloridzin	0,2625	0,616
6*)	7590	5,85	0,364	28,62 [Allihn ***)]	1,5 Phloridzin 4,0 Campher	0,146	—

*) Thier stirbt 12 Stunden nach Beendigung des Versuchs im Coma.
**) Pol 21,3 g.
***) Pol 18 g nach Verjährung 0,78 pCt. (900 ccm); das Filtrat war ohne Bleiüberschuss nicht polarisirbar, die Linksdrehung ist dadurch wohl etwas zu gross.

Auffällig ist hier das Steigen der Zucker- und Sinken der N-Ausscheidung in Folge der Camphervergiftung. Eine einigermassen genügende Erklärung, setzte vor Allem eine Kenntniss des Blutzuckergehaltes voraus. Uebrigens sinkt auch hier — unter den unregelmässigen Verhältnissen kaum für eine Campherwirkung beweisend — die Acetonausscheidung nach der Camphervergiftung.

6. Versuch.

Versuchstag	Gewicht des Thieres	N-Ausscheidung in g	Zuckerausscheidung in g	Eingegeben	Aceton in g	Oxybuttersäure in g
1	6800	2,97	—	—	0,0061	—
2	6600	7,14	22,4	1,5 Phloridzin in 3,0 Alkohol	0,0292	0,122
3	6550	9,95	26,0	1,5 Phloridzin	0,1511	0,461
4	6300	9,94	29,9 [Allihn **)]	1,5 Phloridzin	0,1986	0,766
5*)	6050	9,03	31,5 [Allihn ***)]	1,5 Phloridzin 2 × 2,0 Campher	0,1919	—

*) Das Thier zeigte nach der Camphergabe keine besonderen Störungen.
**) Pol 26,5 g.
***) Pol 23,6 g.

Hier zeigt die Ausscheidungscurve von N und Zucker nach der Camphergabe keine stärkeren Schwankungen (N-Verminderung und Zucker-



steigerung sind nur gering); dennoch bleibt die zu erwartende Acetonvermehrung aus, trotzdem die Acidose die vorhergehenden Tage steil anstieg.

7. Versuch.

Versuchstag	Gewicht des Thieres	N-Ausscheidung in g	Zuckerausscheidung in g	Eingegeben	Aceton in g	Oxybuttersäure in g
1	8750	8,51	28,0	2,0 Phloridzin in 3,0 Alkohol	0,0614	0,197
2	8500	10,74	51,7 (Allihn)	2,0 Phloridzin	0,1481	0,414
3	8200	10,04	35,1 (Allihn)	2,0 Phloridzin	0,2046	0,414
4	7900	8,57	29,8 (Allihn)	2,0 Phloridzin 2 × 3 Campher	0,1588	0,207

Die Zuckerausscheidung fällt hier in den späteren Tagen steil ab, jedenfalls war das Thier zu Beginn des Versuches noch recht glykogenreich: die N-Ausscheidung fiel am 4. Tage etwas stärker ab, doch glaube ich den Versuch, da das Thier vollständig gesund blieb, verwerthen zu dürfen. Der Oxybuttersäurewerth am 4. Tag stellt einen Maximalwerth dar, weil die polarisirte Flüssigkeit noch gepaarte Glykuronsäure enthielt.

Wir finden also hier ein recht ausgesprochenes Absinken der Aceton- und Oxybuttersäurewerthe nach Camphergaben. (Merkwürdig war, dass Oxybuttersäure am 3. Tag nicht parallel dem Aceton angestiegen war, wir hatten das sonst bei Hunden kaum beobachtet.)

Da Campher so leicht Herabsinken der N-Ausscheidung hervorbrachte, es auch möglich erschien, dass bei der Excitation, die regelmässig auftrat, Acetonkörper durch gesteigerte Verbrennungen mit verbrannt werden, versuchten wir den Einfluss eines anderen pharmakologisch entgegengesetzt wirkenden Glykuronsäurepaarlings, des Chloralhydrats, auf die Acidose kennen zu lernen.

Es war hier auch wegen der schnelleren Resorption und Paarung eine deutlichere Wirkung auf die Acetonkörper, auch bei kleineren Dosen, zu erwarten.

8. Versuch.

Versuchstag	Gewicht des Thieres	N-Ausscheidungen in g	N als NH_3 in g	Zuckerausscheidung in g	Eingegeben	Aceton	Oxybuttersäure in g
1	8430	3,25	0,124	—	—	0,0068	—
2	8200	5,15	0,382	14,3	2,0 Phloridzin in 4,0 Alkohol	0,1403	0,299
3	8100	8,04	0,569	25,1 (Pol.)	2,0 Phloridzin	0,4774	1,73
4*)	8000	10,88	0,652	23,5 „	2,0 Phloridzin 2 × 1,5 Chloralhydrat	0,1773	0,343
5	7900	9,46	0,438	23,3 „	2,0 Phloridzin	0,1652	0,072

*) Choloralhydrat per os gegeben; es trat nur Somnolenz, keine vollständige Narkose ein.



Hier nahm der Zucker nach der Chloralhydratgabe nicht erheblich ab, die N-Ausscheidung stieg beträchtlich an; trotzdem sank die Acidose erheblich. Wir hatten erwartet, dass sie am folgenden Tage wieder unter Andauer der Phlorhizinwirkung ansteige. Merkwürdiger Weise blieb nun dieser Anstieg aus, die Oxybuttersäureausscheidung sank sogar fast auf Null ab. In diesem Versuch gaben die polarisirten Oxybuttersäurelösungen nur noch ganz schwache Molisch'sche Reaction.

9. Versuch.

Versuchstag	Gewicht des Thieres	N-Ausscheidung in g	Zuckerausscheidung in g	Eingegeben	Aceton	Oxybuttersäure in g
1	6600	6,01	20,2	1,5 Phlor. in 2,5 Alkohol	0,076	0,052
2	6500	8,68	21,6	1,5 Phloridzin	0.222	1,024
3	6450	7,42	23,3	1.5 Phloridzin, 3 × 0,01 Morph. muriat.*)	0,280	1.211
4	5950	9,00	21,6	1,5 Phloridzin, 2 × 1,0 Choloralhydrat**)	0,151	0,979***)
5	5800	—	—	—	—	—

*) Thier liegt somnolent da, steht auf Anrufen nicht auf, reagirt aber noch; es erhält stets, wenn es wieder munterer wird, eine neue Dosis Morphium.
**) Leichte Somnolenz.
***) Flüssigkeit giebt starken Molisch, reducirt nicht (!), vielleicht erklärt sich die schwere Fällbarkeit der Urochloralsäure (?) durch beigemengte fremde Substanzen.

Wir gaben in diesem Versuch dem Hund Morphium, um uns zu überzeugen, ob nicht die Narkose als solche die Acidose unterdrückt. Sie stieg hier trotzdem weiter an und wurde erst durch Chloralhydrat herabgedrückt; übrigens fanden wir auch hier die gleiche N-Steigung am Chloralhydrattag wie im vorhergehenden Versuch. Das Thier überstand den Versuch ganz gut.

Im folgenden Versuch wurde aus dem gleichen Grunde nochmals einem Hund unter denselben Bedingungen Morphium gegeben.

10. Versuch.

1	9150	8,75	24,5	2,0 Phlor. in 3 Alkohol	0,1257	0,06
2	9000	11,44	32.1	2.0 Phloridzin	0,2846	0,54
3	8650	8,63	41,1 (Allihn)	2,0 Phloridzin. 2 × 0,02 Morph. muriat.	0,5164	1,59
4	8200	10,51	21.9 (Allihn)	2,0 Phlor., 2×3,0 Campher*)	0,4822	1,15**)

*) Keine Krämpfe.
**) Molisch.

Also auch hier stieg trotz Morphiumnarkose die Acidose erheblich an, um später unter Campherwirkung wieder herabzugehen. N- und Zuckerausscheidung zeigten hier leider wieder erhebliche Schwankungen.

Ueberblicken wir die wesentlichen Resultate unserer Versuche, so erscheint Folgendes sichergestellt: Glykuronsäureausscheidung, durch grosse Camphergaben hervorgerufen, führt nicht zur

Ausscheidung von Aceton und β-Oxybuttersäure. (Eine „Acidose“ mit NH_3-Vermehrung wird durch die gepaarte Säure selbst hervorgerufen.) Wird ein Körper, der Glykuronsäureausscheidung in beträchtlicher Höhe hervorruft — wir untersuchten nur Campher und Chloralhydrat — bei bestehender Acidose gegeben, so sinkt die Acidose unter Umständen recht bedeutend ab, gleichgültig, ob dabei mehr oder weniger N, mehr oder weniger Zucker ausgeschieden wird oder die Ausscheidung beider gleich bleibt. Morphiumnarkose — wir wählten gerade Morphium, da die nöthigen kleinen Dosen für den Stoffwechsel kaum in Betracht kommen — lässt eine deutliche Beeinflussung der Acidose nicht erkennen.

Versuche über Einwirkung von Chloralhydrat und anderen Narcoticis auf den Kohlehydratstoffwechsel, die sich mit unseren Resultaten vielleicht in Verbindung bringen liessen, machte Nebelthau[1]): Er fand nach Gaben von Chloralhydrat, Paraldehyd, Sulfonal bei hungernden Hühnern, die sehr glykogenarm sein mussten, eine Zunahme des Leber- und Muskelglykogens; da er die gleiche Zunahme auch nach Durchschneidung des Halsmarks — bei Fehlen der Wärmeregulation und Beweglichkeit — fand, ist wohl anzunehmen, dass die Glykogenzunahme auf einem geringeren Verbrauch von Kohlehydraten beruhte, also sicher keinem Moment, das eine Acidose verhindern kann; für Campher trifft auch gerade das Gegentheil zu; er veranlasst gesteigerte Motilität. Auch Morphiumnarkose bringt keine Einwirkung auf die Acidose hervor.

(Geelmuyden's [l. c.] Theorie, dass nach Paarung mit Glykuronsäure die Acetonkörper verbrennen, lässt sich mit unseren Versuchen kaum vereinbaren).

Eine weitere Möglichkeit wurde in der Einleitung bereits erwähnt: die Oxydation des Traubenzuckers zu Glykuronsäure könnte an sich schon eine Mitverbrennung der β-Oxybuttersäure bedingen oder ihre Entstehung verhindern, und diese Oxydation wird durch die Paarung auch bei bestehendem Diabetes mit Acidose erzwungen. So einfach diese Erklärung erscheint, so machen sie mir quantitative Verhältnisse unwahrscheinlich, denn die Zuckermengen, welche auf diese Art oxydirt werden, sind in den Chloralversuchen z. B. zu gering; dann liesse sich so auch schwer erklären, dass im Versuch 8 die Acidose am 5. Tage nicht wieder ansteigt.

Eine sehr naheliegende Deduction wäre nun folgende: Wenn durch Entziehung der Glykuronsäure die Acidose herabgesetzt wird oder bei bestehender starker Glykuronsäureausscheidung (Versuch 2) trotz Glykosurie keine Acidose eintritt, so ist die Glykuronsäure selbst Quelle der Acetonkörper; einen ähnlichen Gedankengang hatte Flückiger[2]), nach-

1) Zeitschr. f. Biol. N. F. 10, 3.
2) Zeitschr. f. physiol. Chemie. 9.



dem er aus Glykuronsäure Aceton erhalten hatte; er (Hoppe-Seyler) stellte sogar die hypothetische Formel auf $C_6H_{10}O_7$ (Glykuronsäure) = $C_4H_8O_3$ (Oxybuttersäure) + CH_2O_2 (Ameisensäure) + CO_2. Da wir heute wissen, dass Aceton aus den verschiedensten organischen Substanzen erhalten werden kann, geben uns auch diese Versuche natürlich keine Stütze für die erwähnte Theorie.

Wahrscheinlicher erscheint mir, dass im Hunger die Glykuronsäure nicht aus vorhandenem Kohlehydrat sich bildet, sondern — wie auch Loewi (l. c.) annimmt — aus Eiweiss oder anderen Gruppen, die gewöhnlich mit der Kohlehydratbildung nichts zu thun haben, vielleicht zugleich aus Muttersubstanzen der Acetonkörper; allerdings könnten sich auch die beiden Störungen im Stoffwechsel in anderer Weise beeinflussen.

Durch Versuche von Schwarz[1]) und auch nach unseren Erfahrungen[2]) an Hunden wissen wir, dass durch die verschiedensten N-haltigen und N-freien Körper eine Acidose herabgedrückt werden kann. Es ist nun nicht unwahrscheinlich, dass reichlich derartige Abbauproducte neben der Glykuronsäure entstehen und secundär bei ihrer Verbrennung die Acidose herabsetzen, während bei starker Phlorhizinglykosurie alle verfügbaren Gruppen in Zucker synthetisch umgewandelt werden.

Auffällig ist noch, wie schlecht die hungernden diabetischen Thiere meist die Glykuronsäurepaarlinge vertragen; ich glaube, dass man zunächst hieraus nur auf eine überhaupt herabgesetzte Widerstandsfähigkeit schliessen kann.

Ich bin mir wohl bewusst, dass einzelne der Erklärungsversuche experimentell auf ihre Richtigkeit oder Wahrscheinlichkeit erprobt werden können, dass die Zahl der erprobten Paarlinge und anderer chemisch-indifferenter Körper noch zu gering ist. Mit weiteren Versuchen in der Richtung bin ich zur Zeit beschäftigt.

1) Archiv f. klin. Med. 79.
2) Von Dr. Blum und mir (noch nicht publ.).



XIX.

Aus der Strassburger medic. Klinik (Director: Professor Dr. Naunyn).

Ueber die Beeinflussung der häufigsten acuten Infectionskrankheiten durch Gravidität, nach dem Material der Strassburger medicinischen Klinik von 1888—1904.

Von

Dr. **Albert Brion,**

Oberarzt der Klinik.

Ueber die Bedeutung der Gravidität als Complication acuter Infectionskrankheiten existiren bereits viele literarische Angaben. Diese widersprechen sich aber so sehr, dass es mir scheinen will, eine Entscheidung dieser Frage sei noch nicht zu geben, weil doch noch zu wenige Einzelbeobachtungen vorliegen. Ich meine daher, dass jede neue Beobachtungsreihe nützlich sein kann. Um aber schon oft Wiederholtes nicht noch einmal zu wiederholen, werde ich nicht versuchen aus dem Vergleich der Strassburger Fälle mit den bereits in der Literatur niedergelegten, allgemeine Gesichtspunkte zu gewinnen, sondern ich möchte sie nur als Material angesehen wissen, das später, wenn genügend Fälle gesammelt sind, zu einer zusammenfassenden Arbeit verwandt werden kann. Einstweilen aber ist es schon jetzt interessant, ein einheitliches Material längerer Jahre, das von einem einheitlichen Gesichtspunkte aus beobachtet wurde, in dieser Richtung zu verwerthen.

Ich habe die Krankenblätter der medicinischen Klinik Strassburgs, seit sie Professor Naunyn übernahm, d. h. seit Ostern 1888 daraufhin durchgesehen und bringe also hier das Ergebniss einer $16^1/_2$jährigen Beobachtungsdauer.

In dieser Zeit wurden 656 Frauen behandelt, die an Abdominaltyphus, Pneumonie, acutem Gelenkrheumatismus, Erysipelas faciei, Scarlatina, Morbillen und Diphterie litten. Von diesen 656 Frauen waren 34 schwanger, d. h. 5,2 pCt.

Bei der Schwierigkeit — vielleicht Unmöglichkeit — das procentarische Verhältniss der Schwangeren zu den Nichtschwangeren unter ge-



sunden Frauen mit einiger Genauigkeit zu bestimmen, da es wohl Statistiken über Geburten, keine aber über Abortus und Frühgeburten giebt, können wir diese Zahl von 5,2 pCt., erhalten durch die Zusammenstellung der graviden bei verschiedenen Infectionskrankheiten, gewisser Massen als eine Norm ansehen, um zu erfahren, ob die Gravidität für die eine oder die andere Infectionskrankheit eine relative Immunität verleiht.

Unsere Graviden vertheilen sich nun so, dass von

200	an	Typhus erkrankten Frauen	10	gravid	waren	= 5	pCt.
155	„	Pneumonie „ „	14	„	„	= 9	„
161	„	acutem Gelenkrheumatismus erkrankten Frauen	3	„	„	= 1,8	„
61	„	Erysipelas faciei erkr. Frauen	4	„	„	= 6,5	„
38	„	Scarlatina „ „	1	„	„	= 2,7	„
16	„	Morbilli „ „	1	„	„	= 6,2	„
25	„	Diphterie „ „	1	„	„	= 4	„
656			34				

Von einer nennenswerthen Immunität ist also nirgends die Rede — besonders nicht, wie früher behauptet wurde, für den Abdominaltyphus.

Auffallend ist aber, dass Gravide seltener an Polyarthritis und häufiger an Pneumonie erkranken, was um so beachtenswerther ist, als beide Krankheiten oft auf dieselbe Erkältungsschädlichkeit zurückgeführt werden.

Im Strassburger Material steht der Abdominaltyphus an erster Stelle. Er verläuft keineswegs gutartig, seine Mortalität beträgt bei Frauen 11,5 pCt.; um so merkwürdiger ist es daher, dass von den 10 Schwangeren, die hier an Typhus erkrankten, keine einzige starb. Nach den Beobachtungen der alten Autoren Murchison[1]), Griesinger[2]), Liebermeister[3]) musste man den typhuskranken Frauen eine fast letale Prognose stellen! Unsere Fälle reihen sich besser denjenigen von Duguyot[4]), Gusserow[5]), Barotte[6]), Brieger[7]), Goth[8]), Vinay[9]), Curschmann[10]) an, die eine Mortalität von ca. 10 pCt. annahmen.

Die im Folgenden im kurzen Auszug wiedergegebenen Krankengeschichten zeigen, dass unsere Fälle z. Th. recht ernster Natur waren:

---

1) Cit. nach Monatshefte f. Geburtsh. XXXI. S. 420.
2) Cit. nach Curschmann, Der Unterleibstyphus.
3) Cit. nach Curschmann, Der Unterleibstyphus.
4) Thèse de Paris. 1879.
5) Berl. klin. Woch. 1880.
6) Thèse de Paris. 1882.
7) Charité-Annalen. 1886. S. 142.
8) Deutsches Arch. f. klin. Med. 39. S. 157.
9) Lyon méd. 1893. p. 465.
10) Curschmann, Der Unterleibstyphus. S. 184ff.



Fall No. 1. Typhus gravis bei einer Graviden im 6. Monat; Frühgeburt in der ersten Krankheitswoche; Genesung.

Sch., M., 18 Jahre alt, wurde 10 Tage vor ihrer Aufnahme von einem 6monatlichen lebenden Kind entbunden, wobei ein reichlicher Blutverlust stattfand. 4 Tage vor ihrer Entbindung war sie allmälig unter Kopf- und Rückenschmerzen, Frost- und Hitzegefühl erkrankt.

Schwerer Status typhosus; starke Somnolenz; Delirien; Incontinentia urinae; starke Durchfälle; Fieber von 39,2⁰ bis 40,6⁰. Reichliche Roseolen. 14 Tage nach der Entbindung Vaginalblutung von $^3/_4$ Liter, ohne dass Temperatur- und Pulscurve beeinflusst wurden.

Uncomplicirter Verlauf bis auf ein leichtes Recidiv.

Hier ist besonders auffallend, dass trotz der starken Blutung nach der Geburt, und trotz der puerperalen Nachblutung weder Collaps noch ein septischer Zustand eintrat.

Fall No. 2. Mittelschwerer Typhus bei einer Graviden im 3. Monat; Abortus am Anfang der 3. Woche; Genesung.

Kl. E., 20 Jahre alt, erkrankte 3 Wochen vor ihrer Aufnahme mit Halsschmerzen, Heiserkeit und hohem Fieber.

Sensorium frei; starke Prostration; ganz unregelmässiges Fieber bis 40,4⁰; Durchfälle; deutlich frische Roseolen; Laryngo-tracheitis. 7 Tage nach ihrem Eintritt (also frühestens Anfang der 3. Woche, wenn der Roseolenausbruch als Anfang der 2. Woche angesehen wird), Ausstossung eines Eies mit Eihäuten, das Ganze in der Grösse eines Apfels. Keine Nachblutung. Die Tage vorher leichte Blutung aus den Genitalien, als menstruelle angesehen.

Entfieberung erst in der 5. Woche. Sonst normaler Verlauf.

Fall No. 3. Schwerer Typhus bei einer Graviden im 3. Monat; Abortus am Ende der 2. Woche; Genesung.

Frau L., 26 Jahre alt, erkrankt 10 Tage vor ihrem Eintritt mit Mattigkeit, Kopfschmerzen, Appetitverlust.

Sehr apathisch bei klarem Sensorium. Fieber bis 40,4⁰. Reichliche Roseolen, Durchfälle. Am Ende der 2. Woche starke Blutung aus den Genitalien, manuelle Ausräumung des Uterus mit nachheriger Tamponade. Eistücke im Ganzen faustgross. Keine Nachblutung. Protrahirter Verlauf: Entfieberung erst in der 6. Woche.

Fall No. 4. Mittelschwerer Typhus bei einer Graviden im 4. Monat: Frühgeburt; Genesung.

Frau S. 22 Jahre alt, erkrankte 8 Tage vor ihrem Eintritt mit Kreuz- und Kopfschmerzen.

Sensorium frei. Fieber von 38,2⁰ bis 40,5⁰. Palpable Milz; Durchfälle.

In der 2. Krankheitswoche erfolgte die Ausstossung eines 10 cm langen Fötus. Temperaturabfall um 5⁰ (s. Curve!), ohne Blutverlust und Collaps. Glatte Reconvalescenz.

Fall 2 und 3 sind zwei Parallelfälle, nur ist der Infect bei No. 3 entschieden stärker als bei No. 2. Fall 2 und 4 illustriren die Thatsache, dass auch bei mittelschweren Fällen die Unterbrechung der Schwangerschaft erfolgen kann.

Eine neue Gruppe von Fällen (5, 6 und 7) zeigt uns Frauen, die am Ende ihrer normalen Schwangerschaft waren. Nach den vorliegenden Daten kann man nicht sagen, dass die Geburt auch nur um einige Tage zu früh erfolgt sei.



Fall No. 5. Leichter Typhus bei einer Hochschwangeren; glatte Geburt am Anfang der 2. Woche; Genesung.

Frau B. Fr. 24 Jahre alt; seit 3 Tagen mit Mattigkeit und Kopfschmerzen erkrankt; ist im 10. Monat gravid.

Sensorium klar; mässiges, remittirendes Fieber, Roseolen; Durchfälle.

Am Tage der Aufnahme glatte Entbindung eines gesunden Kindes.

Etwas unregelmässige Entfieberung, sonst ungestörte Reconvalescenz.

Fall No. 6. Mittelschwerer Typhus bei einer Hochschwangeren; glatte Entbindung am Ende der 3. Woche; Genesung.

B. J. 40 Jahre alt, fühlt sich seit 14 Tagen krank; leidet an Erbrechen, Mattigkeit und Kopfschmerzen, Stuhlverstopfung, Hitzegefühl.

Sensorium frei, Continua von 38,2° bis 39,4°; grosse Menge von Roseolen. Starker Meteorismus. Schwanger im 10. Monat.

Am Ende der 3. Krankheitswoche glatte Entbindung eines reifen lebenden Kindes; keine starke Blutung. Uncomplicirte Reconvalescenz.

Fall No. 7. Mittelschwerer Typhus bei einer Hochschwangeren; Entbindung in der 2. Woche; Genesung.

K. M. 21 Jahre alt, wurde 14 Tage vor ihrem Eintritt von einem gesunden, reifen Kind entbunden; fühlt sich seit 5 Wochen krank.

Sensorium etwas benommen. Hohes Fieber bis 40°, mit sehr starken morgenlichen Remissionen (also: Stadium amphibolicum der 4.—5. Woche). Deutliche Roseolen. Bronchokatarrh. Durchfälle. Glatte Genesung.

Bei weiteren 3 Fällen (8, 9 und 10) bleiben die Frauen, die sich in der 2. Hälfte der Schwangerschaft befinden, von einer Frühgeburt verschont.

Fall No. 8. Mittelschwerer Typhus bei einer Graviden im 5. Monat: Genesung ohne Frühgeburt.

A. S. 33 Jahre alt; Krankheitsbeginn 3 Wochen vor ihrem Eintritt.

Sehr benommen, lässt unter sich; Roseolen; Fieber bis 39,4°. Durchfälle. Uterusfundus 5 cm unterhalb des Nabels.

Fall No. 9. Mittelschwerer Typhus bei einer Graviden im 6. Monat; Genesung ohne Frühgeburt.

N. M. 39 Jahre alt; 2 Tage vor ihrem Eintritt mit Kopfschmerzen und Durchfällen erkrankt.

Sensorium vollkommen frei. Unregelmässiges Fieber bis 40,2°. Roseolen. Uterus in Nabelhöhe. Bronchitis. Protrahirter, sonst uncomplicirter Verlauf: Entfieberung in der 6. Krankheitswoche.

Fall No. 10. Mittelschwerer Typhus bei einer Graviden im 7. Monat. Genesung ohne Frühgeburt.

C. B. 27 Jahre alt; hat sich bei der Pflege ihrer an Typhus gestorbenen Mutter inficirt. Leidet seit 10 Tagen an Kopfschmerzen und Mattigkeit.

Sensorium vollständig klar. Continua von 38,1° bis 39,7°. Zahlreiche Roseolen. Gravider Uterus reicht bis 5 cm oberhalb des Nabels. Stuhl angehalten. Uncomplicirter Verlauf bis auf ein leichtes Recidiv.

10 Wochen nach ihrer Entfieberung normale Geburt eines gesunden, reifen Kindes.

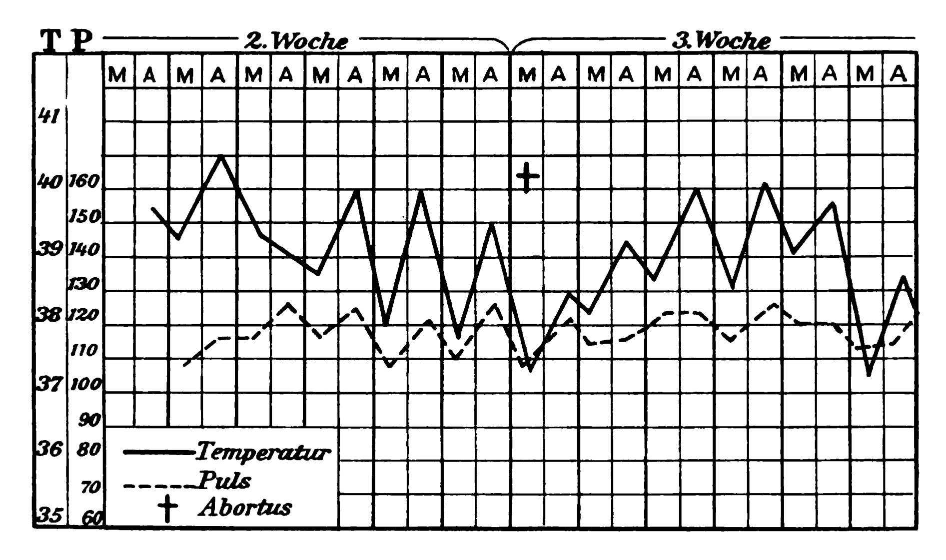
Bei unserem Material wurde nur in 4 von 10 Fällen = 40 pCt. die Schwangerschaft unterbrochen. Im Allgemeinen[1]) gilt, dass dieses Ereigniss in ca. 60 pCt. der Fälle stattfindet.

1) Curschmann, l. c.



Weiter ist es bemerkenswerth, dass von den 4 abortirenden Frauen 3 in der ersten Hälfte der Schwangerschaft waren, während alle die in der zweiten Hälfte befindlichen austrugen, auch eine Beobachtung, die der Anschauung älterer Autoren, wonach die Monate 5—8 zu fürchten seien, widerspricht, dagegen mit neueren Beobachtern (Gusserow[1]) u. a.) übereinstimmt. Vielleicht wäre selbst unser Fall No. 1 nicht zur Frühgeburt gekommen, wenn er gleich als Typhus erkannt und behandelt worden wäre: das Mädchen wurde nämlich mit der Diagnose „Puerperalfieber" dem Spital überwiesen.

Ueber den Verlauf des Typhus ist in unseren Fällen recht wenig zu sagen: die Krankheit entwickelt sich und läuft ab, als ob keinerlei Complication vorgelegen hätte. Die Verzögerung der Entfieberung bei



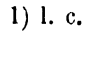
Fall 2.

Fall 1, 2, 3, 9 und 10 ist etwas auffallend, aber schliesslich braucht sie nicht auf Rechnung der Schwangerschaft gesetzt zu werden, da wir sie auch bei Nichtgraviden gar nicht selten zu beobachten Gelegenheit gehabt haben. Von den sonst gefürchteten jähen Temperaturabfällen nach dem Abort können wir nur bei Fall 2 und 4 berichten.

Bei beiden Frauen fehlt aber vor dem Eintritt des Abortus der bekannte Schüttelfrost und auch die Pulsfrequenzcurve senkt sich der Temperaturcurve ziemlich entsprechend, so dass in den nächsten Tagen ein Verhältniss, wie es einem normalen Typhus in der 3. Woche entspricht, wieder eintritt.

Auch unsere Therapie war ungefähr dieselbe, wie bei nichtgraviden Typhen, in der Hauptsache bestand sie in Pflege und Wartung der Kranken. Medicamente wurden so gut wie gar nicht, kalte Bäder nur mit grösster Vorsicht verabreicht: es wurden eher prolongirte Bäder

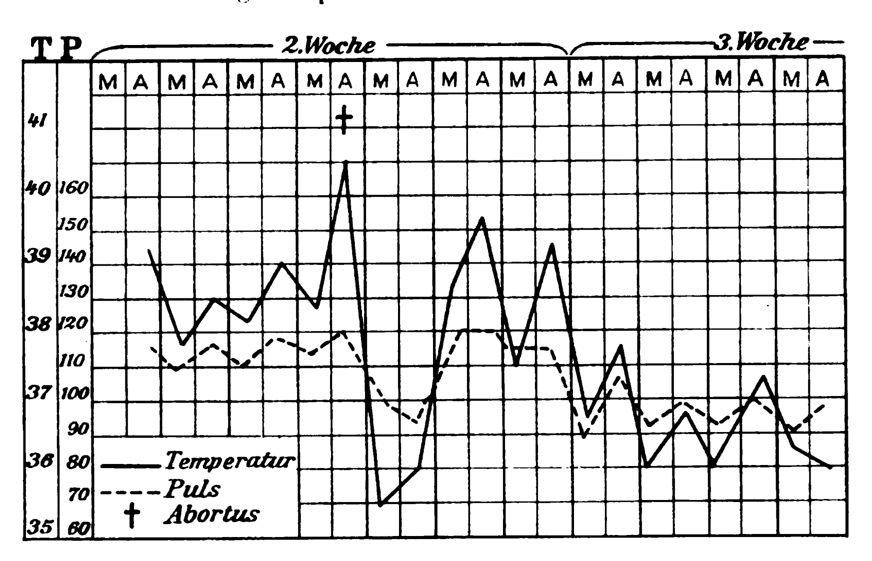
1) l. c.





von 28—30°, als die gewöhnlichen, 10—15 Minuten dauernden, von 26—28° gegeben.

Die nächst dem Typhus häufigste Infectionskrankheit ist bei uns die croupöse Pneumonie. Sie ist noch mörderischer als der Typhus; ihre Mortalität beträgt 18 pCt.



Fall 4.

Auch hier begegnet uns wieder die auffallende Thatsache, dass die Prognose der Graviden nicht nur nicht weniger schlecht, sondern sogar etwas besser ist als im Durchschnitt: 14,3 pCt. statt 18 pCt. Dies kann wohl z. Th. dadurch erklärt werden, dass die Prognose der Pneumonie bei Frauen jenseits der Menopause, ihrem Alter entsprechend, an und für sich schlechter ist.

Die Krankengeschichtenauszüge der zwei ad exitum gekommenen Frauen sind folgende:

Fall No. 11. Schwere Pneumonie bei einer Graviden im 8. Monat; Frühgeburt; Exitus.

M. W. 19 Jahre alt, erkrankte am Tag vor ihrer Aufnahme an Seitenstechen rechts.

Es besteht ein grosses Infiltrat des rechten Unter- und Mittellappens, starke Cyanose und Dyspnoe, Fieber bis 40°. Am 4. Krankheitstage Geburt eines lebenden Kindes, das einige Stunden später stirbt. Geringe Blutung. Temperaturabfall bis 38,5, Pulsfrequenz steigt von 140 auf 160.

Im weiteren Verlauf entwickelt sich eine eitrige Pleuritis, die durch Rippenresection operirt wurde, dann eine eitrige Pericarditis, an der Pat. zu Grunde ging. Bei der Section erwiesen sich die Geschlechtsorgane nicht krankhaft verändert.

Fall No. 12. Schwere Pneumonie bei einer Graviden im 2. Monat; Abortus; Exitus.

W. V. 40 Jahre alt, erkrankte 2 Tage vor ihrem Eintritt an heftigem Seitenstechen rechts, Schüttelfrost und Durchfällen.

Es besteht ein Infiltrat des rechten Unterlappens, Fieber bis 39,9°, geringe Cyanose.



24 Stunden nach ihrem Eintritt plötzlicher Exitus. Die Section ergiebt graue Hepatisation des rechten Unterlappens, sonst keine besondere Todesursache.

In der Trachea und den Hauptbronchen einige strahlige Narben; auf der Vorderfläche der Leber eine Reihe von Furchen mit verdickter Serosa.

Was die Geschlechtsorgane betrifft, so waren Vagina und Cervix uteri von einem Blutcoagulum angefüllt. Im Corpus uteri Placenta mit Eihäuten.

Es starben also diese zwei Frauen, die eine an den Folgen einer eiterigen Pericarditis, die in keinem directen Zusammenhang mit der Schwangerschaft gesetzt werden kann, die andere, vielleicht früher luetisch inficirt (die Narbe in Trachea und Bronchien) bei erfolgten Abortus, ohne dass eine bestimmte Todesursache festgestellt werden konnte.

Auch bei der Pneumonie ist also nach unseren Erfahrungen die Prognose lange nicht so ernst, als sie es von Moriceau[1]) und von Grisolle[2]) (44 pCt. Mortalität!) behauptet wurde.

Auch auf den Verlauf der Pneumonie in den zur Genesung kommenden Fällen (Fall 13—16) übt die Schwangerschaft nach unseren Erfahrungen keinen nennenswerthen Einfluss.

Fall No. 13. Mittelschwere Pneumonie bei einer Hochschwangeren. Geburt am 2. Tag. Genesung.

R. C. 41 Jahre alt, erkrankte 2 Tage vor ihrem Eintritt mit Schüttelfrost. Tags darauf: Zangengeburt.

Es besteht eine Infiltration der rechten Lunge bis zur Mitte der Scapula, Cyanose und starke Dyspnoe. Fieber bis 39,6°, puerperaler Uterus. Krise erfolgt am 7. Tag. Leichte Enteritis mit Fieber bis 38,3° in der Reconvalescenz, sonst glatter Verlauf.

Fall No. 14. Mittelschwere Pneumonie bei einer Gravida im 9. Monat. Geburt am 6. Krankheitstag. Genesung.

M. G. 20 Jahre alt, erkrankte mit Schüttelfrost und Seitenstechen 3 Tage vor ihrem Eintritt.

Es besteht ein Infiltrat des linken Unterlappens, Fieber bis 39,2°, erhebliche Dyspnoe. Am 6. Tag normaler Partus, am 10. Tag normale Krise, jedoch noch während 8 Tage leichte Temperaturschwankungen bis 38°.

Fall No. 15. Schwere doppelseitige Pneumonie bei einer Gravida im 7. Monat. Frühgeburt am 5. Tag. Genesung.

Th. U. 26 Jahre alt, erkrankte 2 Tage vor ihrem Eintritt mit Schüttelfrost, Athemnot, Seitenstechen rechts.

Es besteht eine Infiltration des rechten Unter- und Mittellappens, sowie des linken Unterlappens; rostfarbenes Sputum. Sehr starke Dyspnoe, Fieber bis 39,4°, Uterus 5 cm oberhalb des Nabels. Geburt am 5. Krankheitstag, ohne grossen Blutverlust. Temperatur sinkt dabei von 39,4° auf 37° und am nächsten Tag auf 36,2°, (also: Krise). In den folgenden Tagen gelegentlich Temperaturerhöhungen bis 38,2°, einmal eine Magendarmstörung, die die Temperatur vorübergehend auf 39,8° bringt, sonst ungestörte Reconvalescenz. Das Kind starb bald nach der Geburt.

Fall No. 16. Mittelschwere Pneumonie bei einer Gravida im 9. Monat. Abortus nach der Krise.

L. W. 33 Jahre alt; erkrankt 6 Tage vor ihrem Eintritt mit Schüttelfrost, Husten und Seitenstechen rechts.

1) Cit. bei Duguyot, loc. cit

2) Traité de la pneumonie. p. 520.



Es besteht eine Infiltration des rechten Unterlappens. Starke Dyspnoe. Fieber bis 39,3°. Trockener Husten. Krise am 8. Tage. Drei Tage nachher erfolgt der Abortus. Glatte Genesung.

Wenn schon Fall 13 uns zeigt, dass selbst eine nicht ganz einfache Geburt eines fast ausgetragenen Kindes (Anlegung der Zange!) den Pneumonieverlauf nicht beeinflusst, so erscheinen uns die Fälle 14, 15 und 16 nur noch besser verständlich, da es sich bei ihnen um Schwangere ihm 9., 7. und 3. Monat handelte, bei welchen die durch den Geburtsact an die Circulationsverhältnisse der mütterlichen Organismen gestellten Mehranforderungen (entsprechend der geringeren Grösse der Frucht) auch geringere waren, da also bei ihnen die Bedingungen fehlten, die eine zu befürchtende Herzinsufficienz hätten verursachen können.

Der Zeitpunkt der Geburt war ein recht verschiedener: bei Fall 11 am 4. Krankheitstage, bei Fall 15 zur Zeit der Krise, bei Fall 14 4 Tage vorher, bei Fall 16 sogar 3 Tage nachher! Also im allgemeinen zu einer Zeit, wo der pneumonische Infect bereits einige Tage bestanden hatte.

Die Häufigkeit der vorzeitigen Schwangerschaftsunterbrechung ist nach neueren Beobachtungen bei der Pneumonie weniger häufig als beim Typhus: 28,6 pCt. statt 40 pCt. Aber auch hier geben ältere Autoren weit höhere Zahlen von 75 pCt.[1]), 40 pCt.[2]) und 55 pCt.[3]) an.

Bei den 8 letzten Fällen schliesslich fand keine Schwangerschaftsunterbrechung statt; es waren allerdings alle bis auf Fall 19 (Doppelseitige Pneumonie) nur leichte und mittelschwere Fälle:

Fall No. 17. Mittelschwere Pneumonie bei einer Gravida im 3. Monat. Genesung ohne Abortus.

M. Sch. 42 Jahre alt, erkrankt 8 Tage vor ihrem Eintritt mit Kreuz- und Brustschmerzen, Husten und schleimigem Auswurf. Ist gravida im 3. Monat.

Es besteht ein Infiltrat des linken Oberlappens. Temperatur bis 39,3°. Krise am 11. Tag. Ungestörte Reconvalescenz.

Fall No. 18. Mittelschwere Pneumonie bei einer Gravida im 4. Monat. Glatte Genesung ohne Frühgeburt.

S. K. 28 Jahre alt, erkrankte plötzlich mit Seitenstechen und Fiebergefühl. Ist schwanger im 4. Monat.

Es besteht ein kleines Infiltrat links unten, geringe Cyanose, rostfarbenes Sputum, Temperatur bis 40°, die am 9. und 10. Tage kritisch abfällt, Tags vorher Sensorium unklar, Puls schlecht. Ungestörte Reconvalescenz.

Fall No. 19. Schwere doppelseitige Pneumonie bei einer Gravida im 4. Monat. Genesung ohne Abortus.

M. S. 27 Jahr alt, erkrankt 2 Tage vor ihrem Eintritt an Kopf- und Brustschmerzen mit Husten.

Infiltration des rechten Mittel- und Unterlappens, später auch des linken Unterlappens. Starke Dyspnoe. Fieber bis 40°. Krise am 6. Tag. Ungestörte Genesung.

---

1) Ahlfeld, cit. in Schmidt's Jahrb. CCVIII. 296.

2) Grisolle l. c.

3) Ribemont-Dessaignsr-Lepage, Précis d'obstétrique.



Fall No. 20. Mittelschwere Pneumonie bei einer Gravida im 5. Monat. Genesung ohne Frühgeburt.

C. L. 24 Jahr alt, erkrankte 3 Tage vor ihrem Eintritt mit Schüttelfrost, Gliederschmerzen und Engigkeit.

Es besteht eine Infiltration der ganzen linken Seite, Fieber bis 39,5°, geringer Husten mit wenig blutigem Sputum, leichtes Ikterus. Uterus ist in Nabelhöhe. Krise am 8. Tage; glatte Genesung.

Fall No. 21. Leichte Pneumonie bei einer Gravida im 5. Monat; Genesung ohne Frühgeburt.

E. St. 32 Jahre alt, erkrankte 4 Tage vor ihrem Eintritt mit Schüttelfrost und Seitenstechen.

Es besteht eine Infiltration des linken Unterlappens, starke Dyspnoe, Fieber bis 38,5°. Uterus etwas unterhalb der Nabelhöhe. Glatte Genesung.

Fall No. 22. Mittelschwere Pneumonie bei einer Gravida von 6 Monaten; Genesung ohne Frühgeburt.

K. B. 28 Jahre alt, erkrankte 6 Tage vor ihrem Eintritt mit Schüttelfrost, Kopf- und Gliederschmerzen.

Es besteht ein Infiltrat und seröses Exsudat rechts bis zur Spina Scapulae, Cyanose, Fieber bis 38,5°. Uterus in Nabelhöhe. Am 8. Krankheitstage Krise. Glatte Genesung.

Fall No. 23. Mittelschwere Pneumonie bei einer Gravida im 6. Monat. Genesung ohne Frühgeburt.

J. L. 25 Jahr alt, erkrankte am Tag vor ihrem Eintritt mit Schüttelfrost und Schmerzen in der linken Brustseite.

Es besteht ein linksseitiges Infiltrat bis zur Mitte der Scapula, Fieber bis 39,5°, Dyspnoe, schmerzhafter Husten mit rubiginösem Sputum, Uterus in Nabelhöhe. Krise am 5. Tag. Glatter Verlauf.

Fall No. 24. Mittelschwere Pneumonie bei einer Gravida im 8. Monat. Genesung ohne Frühgeburt.

Th. K. 29 Jahre alt, erkrankte am Tag vor ihrem Eintritt mit Schüttelfrost und Schmerzen in der linken Seite.

Es besteht ein kleines Infiltrat links, hochgradige Dyspnoe (Struma!), Fieber bis 39,9°. Krise am 5. Tag. Ungestörte Genesung.

Wenn wir die Fälle, bei denen keine Unterbrechung der Schwangerschaft erfolgte, denen gegenüberstellen, bei denen eine solche stattfand, so zeigt sich, dass von den Frauen der

ersten Gruppe gravid waren:	zweiten Gruppe gravid waren:
1 im 3. Monat	1 im 3. Monat
2 „ 4. „	1 „ 6. „
1 „ 5. „	1 „ 7. „
3 „ 6. „	1 „ 9. „
1 „ 8. „	1 „ 10. „

Wir können füglich keinem Schwangerschaftsmonat eine besondere Prädisposition zur Unterbrechung zuerkennen, obwohl es auch nach unseren Beobachtungen scheint, dass gegen das Ende der Schwangerschaft die Frühgeburt etwas leichter stattfindet.

Was die Therapie der schwangeren Pneumonischen betrifft, so hat die bestehende Gravidität uns in keinem Falle veranlassen können, von unserer gewöhnlichen Therapie abzuweichen: wir liessen blutige Schröpf-



köpfe setzen, legten Eisbeutel oder Priessnitz'sche Umschläge auf, gaben, wenn nöthig, Excitantien und wandten nur selten Narcotica an.

Die Complication von Gravidität mit acutem Gelenkrheumatismus ist in unserem Material sehr selten; wie eingangs angegeben, waren unter 161 Frauen, die an Polyarthritis erkrankten, nur 3 gravid.

Fall No. 25. Recidivirende Polyarthritis acuta rheumatica bei einer Graviden im 5. Monat. Genesung oder Frühgeburt.

C. R. 23 Jahre alt, erkrankte plötzlich mit Schmerzen im rechten Fuss.

Das rechte Fussgelenk ist geschwollen, geröthet und druckempfindlich, in geringerem Grade sind die Knie- und Handgelenke befallen. Fieber bis 39°, das durch Tagesdosen von 3,0 g Natr. salicyl. erfolgreich bekämpft wird. Uterus in Nabelhöhe.

13 Tage nachdem sie beschwerdefrei entlassen war, Wiederaufnahme wegen Schmerzen und Anschwellung in Fuss-, Knie- und Handgelenken. Fieber bis 38°.

Therapie: Acid. salicylicum in Einzeldosen von 1,0 g bis 6,0 pro die; in den nächsten Tagen absteigende Dosis. Glatte Genesung.

Fall No. 26. Polyarthritis acuta rheumatica bei einer Gravida im 6. Monat. Genesung ohne Frühgeburt.

M. L. 21 Jahre alt, erkrankte 14 Tage vor ihrem Eintritt mit Schmerzen in Schulter- und Kniegelenken.

Die genannten Gelenkgegenden sind sehr druckempfindlich, wenig geschwollen. Fieber bis 39,5°, das unter Tagesdosen von 6,0 Natr. rasch verschwindet. Glatte Genesung.

Fall No. 27. Polyarthritis acuta rheumatica bei einer Gravida im 8. Monat. Genesung ohne Frühgeburt.

M. R. 26 Jahre alt, erkrankte zwei Tage vor ihrem Eintritt mit Schüttelfrost, Schmerzen in den Knöchel- und Kniegelenken.

Fuss- und Kniegelenke sind geröthet, geschwollen und sehr druckempfindlich. Temperatur 38°. Auf Tagesdosen von 5,0 g Acid. salicyl. in fallender Dosis für die nächsten 4 Tage, keine grosse Besserung. Es treten wehenartige Schmerzen auf, die bald wieder aufhören.

Danach werden Tagesdosen von 5,0 Amygdophenin gegeben, worauf allmälige Genesung sich einstellt, ohne Schwangerschaftsunterbrechung.

Fall 25 und 27 entsprechen nicht dem gewöhnlichen Verlauf von Polyarthritiden; der Grund dazu liegt wohl darin, dass die complicirende Gravidität Vorsicht gebot mit der Anwendung der Salicylsäure in grossen Dosen, der Beginn von Wehen im Fall No. 27 mag wohl ein Hinweis dafür sein, dass Tagesdosen von 5,0 Acid. salicyl. für die Schwangerschaft gefährlich werden können, und dass man, um ihre Unterbrechung zu vermeiden, lieber kleine Salicylsäuredosen anwenden und daher einen etwas protrahirten Verlauf des Gelenkrheumatismus in den Kauf nehmen muss.

Folgende 4 Fälle von Gravidität wurden beim Gesichtserysipel beobachtet:

Fall No. 28. Leichtes Erysipel bei einer Gravida im 9. Monat. Genesung.

D. K. 26 Jahre alt.

Erysipel der rechten Gesichtshälfte. Fieber bis 40,3°. Uterus bis zum Rippenbogen. Ungestörte Reconvalescenz in 16 Tagen ohne Unterbrechung der Schwangerschaft.



Fall No. 29. Leichtes Erysipel. Gravida im 8. Monat. Genesung.

H. L. 28 Jahre alt. 4 Tage vor ihrem Eintritt mit Schüttelfrost erkrankt, seitdem zunehmende Röthung und Schwellung im Gesicht.

Erysipel des ganzen Gesichtes. Kein Fieber. Uterus oberhalb des Nabels, ungestörte Genesung, ohne Unterbrechung der Schwangerschaft.

Fall No. 30. Mittelschweres Erysipel. Gravida im 9. Monat. Spontane Geburt. Genesung.

A. St. 24 Jahre alt.

Erysipelas bullosum im Gesicht und Ohrmuscheln.

Am 4. Krankheitstag bei 38,6° Temp. spontane, schnellverlaufende Geburt eines lebenden Kindes.

Das Erysipel nimmt nach der Geburt noch etwas zu, am 8. Krankheitstag 40°, bald ungestörte Reconvalenz, ohne Puerperalfieber.

Fall No. 31. Schweres Erysipel. Frühgeburt (Zwillinge) im 6. Monat. Exitus.

Magd. G. 28 Jahre alt. Unter Schüttelfrost 3 Tage vor ihrem Eintritt erkrankt. Gravida im 6. Monat. Sensorium klar.

Erysipelas faciei; Fieber bis 39,3°. Am 4. Krankheitstag Geburt 2 Föten von 15 cm Länge.

Am 6. Krankheitstog verfällt Pat., das Fieber steigt wieder an; am rechten Unterarm tritt ein neuer Erysipelschub auf.

Pleuritis rechts. Erguss im Sprunggelenk.

Am 11. Krankheitstag plötzlicher Exitus.

Aus dem Sectionsprotokoll: Eitrige Peritonitis in Folge Perforation eines nicht näher charakterisirten Geschwürs im Jejunum. Endocarditische Efflorescenzen. Pleuritis fibrinosa rechts. Beckengefässe frei.

Die zwei ersten Fälle betreffen Schwangere im 7. und 9. Monat, bei denen also weder die Gravidität unterbrochen wurde, auch das Erysipel eine Abweichung von dem üblichen Verlauf bot.

Ebensowenig wurde aber das Erysipel von Fall 30 durch die erfolgte Frühgeburt beeinflusst.

Fall No. 31: Die Perforativperitonitis, an der die Frau zu Grunde ging, ist wahrscheinlich eine Complication des Erysipels[1]), nicht eine Folge irgend welcher Erkrankung des kleinen Beckens und ist also in keinem Zusammenhang mit der Gravidität.

Die Häufigkeit der Schwangerschaftsunterbrechung ist nach unserem Material = 50 pCt., also die grösste von den bis jetzt besprochenen Krankheiten.

Bei Scharlach, Masern und Diphtherie wurde je ein Fall, der mit Schwangerschaft complicirt war, beobachtet.

Fall No. 32. Scarlatina bei einer Gravida im 5. Monat. Schwangerschaftsunterbrechung.

C. N. 28 Jahre, erkrankte plötzlich 5 Tage vor ihrem Eintritt mit Hals- und Kopfschmerzen. Es besteht ein ausgedehnter Scharlachausschlag, der mit leichtem Icterus complicirt ist. Fieber bis 38°, typischer Verlauf ohne Zwischenfälle. Geheilt entlassen ohne Albuminurie.

Am normalen Ende der Schwangerschaft, 5 Monate später, wird Pat. in einem eklamptischen Anfall von einem reifen, jedoch toten Kind entbunden.

1) Darmgeschwüre bei Erysipel, s. Zuelzer in Ziemsen's Handb. 1874. S. 424.



Fall No. 33. Masern bei einer Gravida im 3. Monat. Abortus. Genesung.

L. B. 24 Jahre alt, erkrankte eine Woche vor ihrem Eintritt mit Fieber, 2 Tage darauf Ausbruch eines rothen Ausschlages im Gesicht. 24 Stunden später Abortus.

Am Aufnahmetag Temperatur bis 39°; es besteht noch der Rest eines morbillösen Ausschlages. Gute Reconvalescenz.

Fall No. 34. Diphtherie bei einer Gravida im 7. Monat. Glatte Genesung ohne Frühgeburt.

M. H. 22 Jahre alt, erkrankte 4 Tage vor ihrem Eintritt mit Schluckbeschwerden.

Es sind Tonsillen und Uvula von diphtherischen Belägen besetzt. Halsdrüsen geschwollen. Fieber bis 38,2°. Uterus oberhalb des Nabels. Gute Genesung.

Es waren diese drei letzten Fälle leichte uncomplicirte Erkrankungen. Dass bei Masern trotzdem Abortus erfolgte, bestätigt wieder die geläufige Ansicht[1]), dass diese Krankheit, speciell im Eruptionsstadium, eine höchst verhängnissvolle Complication für den Bestand der Gravidät sei.

Wir sehen also, dass bei 12 von 34 Schwangeren = 35,2 pCt. die Schwangerschaft unterbrochen wurde. In der Hälfte unserer Fälle kam der Foetus lebend zur Welt und zwar fast in allen Fällen lebend, wo er seinen Alter entsprechend Lebensäusserungen thun konnte. Es ist also sicher nicht mehr zulässig, den Tod der Frucht als regelmässige Ursache der Schwangerschaftsunterbrechung anzusehen. Ebensowenig scheint eine Endometritis eine Rolle dabei zu spielen, höchstens könnten die Blutungen bei Fall No. 1 in dieser Hinsicht zu verwerthen sein. Auch die Höhe der mütterlichen Temperatur dürfte auch nicht mehr die Ursache sein, da keine regelmässige Beziehung zwischen der Höhe des Fiebers und der Häufigkeit der Schwangerschaftsunterbrechung gefunden werden konnte. Anders verhält es sich mit der Stärke des Infectes selbst; es ist auffallend, dass in der Regel die an und für sich „schweren" Fälle (z. B. beim Typhus diejenigen mit starker Betheiligung des Centralnervensystems, Delirien, Prostration) es sind, bei denen die Schwangerschaftsunterbrechung eintritt.

Angaben über Uebergang der Infectionserreger selbst auf den Foetus, deren Nachweis anderwärts[2]), z. B. für den Typhus bereits gelungen ist, fehlen bei unseren Fällen.

Es wäre möglich, das durch systematische Forschung in dieser Richtung es sich feststellen liesse, dass (wenigstens bei Erkrankungen mit bekannten Bacillen) die Infectionserreger öfter, vielleicht selbst regelmässig im Foetus gefunden würden und dass also dieser Uebertritt einen Prozess auslöse, der zur frühzeitigen Ausstossung des Foetus führe.[3])

1) Meyer-Ruegg in v. Winkel'schem Handb. d. Geburtsh. S. 567.

2) Chantemesse und Widal, Arch. de physiol. 1887, Eberth, Fortschritte der Med. 1889, H. W. Freund und E. Lewy, Berl. klin. Woch. 1895.

3) Brieger, loc. cit.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.



XX.

Die Diagnose als ätiologischer Factor.

Von

O. Rosenbach.

I. Die Diagnose als ätiologischer Factor.

Dass die Diagnose als ätiologischer Factor eine Rolle spielen könne, wird auf den ersten Blick sehr befremdend erscheinen; ich glaube aber doch schon früher den Beweis dafür erbracht zu haben[1]), dass die exacte Basis aller medicinischen Schlüsse, die Statistik, gewissermaassen von der diagnostischen Mode abhängt. Da nämlich die Bestimmung der Erkrankungsform und demnach die epidemiologisch und therapeutisch wichtige Feststellung der Zunahme oder Abnahme der Fälle auf der, sagen wir, systematischen Definition des einzelnen Falles beruht, so ist schliesslich — es ist dies kein Paradoxon — für das wissenschaftliche Ergebniss bezüglich einer Krankheitskategorie nicht, wie man glauben möchte, allein die Stärke der specifischen krankheitserregenden Momente oder der Disposition, sondern auch die mehr oder weniger subjective oder arbiträre Anschauung der die Grundlagen der Statistik liefernden Aerzte maassgebend. Und dieser Factor ist recht bedeutend, da ja nicht die typischen, sondern die minder charakteristischen Fälle die überwiegende Mehrzahl bilden. So unerheblich dieser Einfluss der Diagnose wäre, wenn es sich nur um die Feststellung der Erkrankung schlechtweg (der Morbidität im weitesten Sinne) handelte, so gross ist er, wo zu speciellen Zwecken der Wissenschaft oder Praxis, der Differenzirung von Krankheitsformen oder der rationellen Therapie, die wissenschaftliche Classification, die Benennung der Krankheit, in Betracht kommt oder gar ausschlaggebend ist.

Die Zweifel beginnen schon, wo die Systematisirung über die einfachste Charakterisirung hinausgeht. Es ist anscheinend leicht, die Zahl der Gesunden oder Kranken, der Lebenden und Gestorbenen in irgend

1) O. Rosenbach, Serumtherapie und Statistik. Münch. med. Wochenschr. 1896. No. 39ff. — Der Kampf um die Zahl. Ebendas. 1899. No. 6 u. a. a. O. — Vergl. auch Arzt contra Bacteriologe. Berlin und Wien 1903. — Warum sind wissenschaftliche Schlussfolgerungen auf dem Gebiete der Heilkunde so schwierig, und in welchem Umfange können wesentliche Fehlerquellen durch die betriebstechnische, (energetische) Betrachtungsweise vermindert oder beseitigt werden? Diese Zeitschrift. 1903. Bd. 50.



einem Gebiete zu bestimmen; aber es ist schon schwer, die an Krankheit oder Trauma Gestorbenen nach dem systematischen oder ätiologischen Gesichtspunkt genau zu rubriciren. Das Resultat wird ganz verschieden sein, je nachdem der Eine nur die direct dem Trauma Erlegenen oder die an einer Nachkrankheit oder nach chronischem Siechthum Gestorbenen in die betreffende Klasse einreiht. Welchen Einfluss neben der Subjectivität des Urtheilenden die Mode, d. h. der Ausdruck eines allgemeinen Zwanges für die Richtung des Urtheils, hat, ersieht man ja aus der Statistik, die dem groben Trauma jetzt in der Aetiologie eine Rolle zuweist, von der man sich vor 20 Jahren noch nichts hätte träumen lassen. Nicht das Anwachsen des Verkehrs im engsten und weitesten Sinne, die Zunahme der mit der Gefahr des Traumas verknüpften Berufe, also das absolute und relative Anwachsen der traumatischen Möglichkeit, ist hier maassgebend, sondern auch die gewissermaassen nur zum pecuniären Ausgleich des Lebens- und Berufsrisicos geschaffenen Gesichtspunkte und Maassregeln haben hier Einfluss, nämlich die Unfallsgesetzgebung und die private Unfallversicherung. So segensreich diese Einrichtungen sind, so lässt sich doch nicht leugnen, dass gerade sie für das Anwachsen des traumatischen Factors in der Aetiologie eine besondere „Disposition" — das gilt für den Arzt und den vom Unfalle Betroffenen — geschaffen haben; denn nun wird in einer übergrossen Zahl der Fälle, wo ein Trauma überhaupt in der Anamnese vorkommt, die Erkrankung auch mit der Verletzung ernsthaft in Zusammenhang gebracht, und daraus folgt, dass bei der so ermöglichten Einfachheit der Erklärung und bei dem Hange zur Folgerung post hoc, propter hoc, naturgemäss weit häufiger als früher das Trauma als Ursache „festgestellt" wird, natürlich nach bestem Wissen, aber ohne dass die Construction dieses Zusammenhanges auch nur im kleinsten Theil der Fälle für die strenge wissenschaftliche Anforderung als wirklich erwiesen gelten könnte. Wie selten hatte man früher Ursache, traumatische Pneumonie, Pleuritis oder gar Herzerkrankung anzunehmen! Wohlverstanden durch grobes Trauma entstandene; denn die Kinetose nach meiner Bezeichnung, d. h. die durch langdauernde kleinste mechanische Schädigungen (im weitesten Sinne) bewirkten Functions- und organischen Störungen, hat der von energetischen Gesichtspunkten ausgehende Forscher immer berücksichtigen müssen.

Für den Verletzten ist die Aetiologie natürlich immer und für den Anhänger der traumatischen Aetiologie auffallend oft sicher. Aber die Thatsache, dass die ärztlichen Gutachten im einzelnen Falle gewöhnlich eine beträchtliche Divergenz der Anschauung zum Ausdruck bringen, zeigt, dass von wissenschaftlicher Feststellung des Zusammenhanges — im wirklichen Sinne des Wortes — selten die Rede sein kann. Da die Gutachten nicht selten in auffallender Weise von der persönlichen Stellung des Gutachters zum „Falle" abhängen — wir haben hier dieselbe Verschiedenheit in der Auffassung wie zwischen den Advokaten, die den Kläger oder Beklagten vertreten, oder wie zwischen Rechtsanwaltschaft und Staatsanwaltschaft —, so wird man, auch



wenn man der Ansicht ist wie der Verfasser, dass (vom Standpunkte der praktischen Vernunft) alles mit rechten Dingen zugeht, nicht bestreiten können, dass hier secundäre Einflüsse — vor allem die durch die Stellung im praktischen Leben gegebene Suggestion, bei der natürlich mala fides ausgeschlossen ist — das wissenschaftliche Resultat[1]) wesentlich zu bestimmen vermögen. Hier, wo menschliche Interessen ins Spiel kommen, wird eben nicht ein non liquet ausgesprochen, sondern in den weitaus überwiegenden zweifelhaften Fällen wird eben die Sachlage entschieden, und zwar nicht ganz objectiv, sondern durch praktische Erwägungen nach subjectivem Ermessen, also durch Momente, die, unbewusst oder bewusst, von einem Gefühlsfactor abhängen, während in der Wissenschaft die kühlste Objectivität massgebend sein muss und ihre Vertreter zwingt, eher ein non liquet als eine nicht gesicherte Behauptung auszusprechen. Der Richter sollte vom Gutachter nicht etwas Unmögliches, nämlich das absolute Urtheil der abstracten Wissenschaft, sondern nur das individuelle (relative) des Sachverständigen von gesundem Menschenverstande verlangen!

Mit anderen Worten: Da nun die statistische Unterlage für die Feststellung der Krankheitsgruppen, wie ich schon früher ausführte, auf rein dialectischem Wege, d. h. mit Hilfe einer blossen Begriffsbestimmung oder Namengebung, wesentlich modificirt werden kann, so ist, namentlich wenn wieder einmal eine ätiologische oder diagnostische Mode herrscht, der kritische Beurtheiler gezwungen, bevor er maassgebende Vergleiche anstellt oder Schlüsse zieht, vor Allem den Einfluss dieses pseudoätiologischen Factors abzuwägen.

Das, was für die Morbidität gilt, gilt natürlich auch für das Mortalitätsverhältniss und für die Bestimmung der Heilwirkung von Mitteln und Methoden, wie ich schon früher auseinandergesetzt habe, und um so mehr, je feiner die Systematisirung durch die Fortschritte der Wissenschaft geworden ist. Wenn es z. B. nur darauf ankäme, acute Erkrankung der Halsorgane schlechtweg festzustellen, so wäre die sichere statistische Unterlage sehr leicht zu beschaffen. Wenn man aber katarrhalische, phlegmonöse, croupöse, diphtherische oder gar bacterielle Erkrankungen etc. differenziren soll, also theils anatomisch-klinische, theils ätiologische Gesichtspunkte für die Bestimmung verwenden muss, so ergeben sich, je nach der Neigung des Arztes und der Mode, schon bei der Bildung des elementaren Materials rein dialectische resp. nur aus

1) Vergl. meine Ausführungen über diesen Punkt in meiner Arbeit über: Ist für die Entstehung der Tabes die Syphilis oder die Anlage und ein socialer Factor maassgebend? Therapeutische Monatsh. 1904. Märzheft: „Ich glaube, dass man überhaupt nicht streng genug zwischen wirklich wissenschaftlichen Anforderungen und den Feststellungen, die das tägliche Leben als schnelle Entscheidung vom Arzte fordert, unterscheiden kann. Was hier der Arzt thut oder sagt, ist oft nur praktischen Erwägungen entsprungen, und kein denkender Arzt wird solche Aussprüche über den Zusammenhang der Erscheinungen als wissenschaftliche Aeusserungen betrachten." „Der Sachverständige muss meiner Ansicht nach dort, wo es sich um die Begutachtung von Folgen von Unfällen handelt, dem Wortlaute des Gesetzes nach, nach Möglichkeit dem Kranken die Wohlthat der Rente zu Theil werden lassen, also überall dort, wo die Möglichkeit eines traumatischen Zusammenhanges nicht mit aller Sicherheit auszuschliessen ist."

dem System resultirende Veränderungen der statistischen Basis mit unberechenbaren Folgen für das Schlussergebniss.

Wenn also z. B. in einer Stadt die Diphtheriefälle auffallend zunehmen, oder wenn die Erkrankungen eine auffallend günstige Mortalität aufweisen, so ist der am nächsten liegende Schluss auf Steigerung der Wirkung der Diphtherienoxe resp. besondere Wirksamkeit der Therapie nicht ohne Weiteres berechtigt. Wichtiger als die Forschung nach den specifischen Krankheitsfactoren, ist hier die Prüfung, ob nicht blos eine Veränderung der diagnostischen Auffassung mitwirkt. Mit einem Worte: Es liegt die Möglichkeit vor, dass die Diagnose Diphtherie in diesem Bezirke von einem oder von allen Aerzten leichter gestellt wird als vorher, vielleicht weil hier ein neues diagnostisches Princip oder die Ueberschätzung des pathognomonischen Symptoms wirksam ist.

Namentlich sollte man, bevor man sich auf Grund der üblichen Statistik über den Nutzen einer neuen Behandlungsmethode schlüssig macht und sogar ein neues Specificum proclamirt, erst sicheren Aufschluss darüber verschafft haben, ob die statistische Basis die alte geblieben und nicht durch Aenderungen der diagnostischen resp. rein systematischen Gesichtspunkte[1]) beeinflusst ist. Ebenso muss man, wenn Nerven-, Lungen- oder Herzkrankheiten oder die Geschwülste in einer Epoche auffallend zunehmen, die Elemente der betreffenden Statistik genau nach diesen wissenschaftlichen Forderungen prüfen, ehe man die blosse „Thatsache des Anwachsens“ als bestätigt ansehen kann. Vielleicht hat eben gerade in dieser Zeit die Zahl der Nervenspecialisten oder der Specialisten für die betreffenden Organe oder Krankheiten sehr zugenommen, oder das Interesse ist gerade wegen neuer Forschungsmethoden oder therapeutischer Entdeckungen den Krankheiten der genannten Organe besonders zugewendet worden, so dass Fälle, die man sonst wegen ihrer unsicheren Symptome noch garnicht classificirt oder in andere Krankheitskategorien eingereiht hätte, jetzt mit Bestimmtheit zu den gerade „modern gewordenen“ Krankheitsbildern gerechnet werden. An der Diagnose Influenza hat man ein typisches Beispiel dieses Zusammenhanges; denn seit der classischen Epidemie von 1889/90 werden die gewöhnlichen Winterkatarrhe, namentlich wenn sie in einer grösseren Zahl von Fällen auftreten, als Influenza bezeichnet, obwohl sie mit der typischen Influenza nicht das geringste zu thun haben.

Darum möchte ich hier das Thema von der ätiologischen Bedeutung der Diagnose, des Schlagwortes, das ja eben leider Grundlage der Statistik ist, zur Discussion stellen; ja mir scheint diese Erörterung eine Gewissenspflicht, da in den letzten Jahren, wahrscheinlich durch die suggestive Wirkung der bacteriologischen Doctrin gefördert, nicht nur auf dem Gebiete der sogenannten Infectionskrankheiten, sondern auch auf anderen Gebieten die Neigung in erschreckendem Maasse wächst, auf ein einzelnes, angeblich

1) Die Bedeutung der Fehlerquellen, die für die Beurtheilung therapeutischer Probleme aus der Aenderung des Genius epidemicus im weitesten Sinne resultiren, habe ich an den oben citirten Stellen ausführlich erörtert.

pathognomonisches Symptom oder einen anscheinend charakteristischen, weil für ätiologisch massgebend gehaltenen Befund hin (Widal'sche Reaction, Anwesenheit von angeblich specifischen Typhus- oder Cholera-mikrobien) oder gar nur auf Grund einer unsicheren Vermuthung (z. B. der Annahme der Specificität des Löffler'schen Bacillus) eine schwere Organerkrankung zu diagnosticiren.

Die Anwesenheit von Diphtherie- oder Cholerabacillen macht den Träger, der sonst gesund ist, zum Kranken, wenn auch nicht in Wirklichkeit, so doch im begrifflichen Sinne, d. h. er wird, so arbiträr dies Verfahren ist, ein solider Stein im Fundamente der modernen Statistik, da eben das diagnostische Schlagwort den speciellen Krankheitsfall schafft. Er wird, da Vorsicht die Mutter der Weisheit sein soll, mindestens zu einer Gefahr für die Umgebung gestempelt, und so vergrössert sich trotz aller Unsicherheit der diagnostischen Kriterien, die Zahl der an Diphtherie Erkrankten um eine recht beträchtliche Anzahl von solchen angeblichen Infectionsträgern, die ein Arzt der älteren Schule — älteren nicht etwa im Sinne von veraltet genommen — nie in die Kategorie dieser Kranken eingereiht hätte, wie er ja auch eine Angina, bei der sich Löffler'sche Bacillen finden, trotz dieses Befundes nie als Diphtherie rubriciren würde.

Ebenso wuchs und wächst die Zahl der Zucker- und Nierenkranken, da eben die blosse Anwesenheit von Zucker oder Eiweiss die Diagnose der Nephritis[1]) oder des Diabetes begründete oder noch begründet. Und wie weitgehend die diagnostischen Forderungen sind, das zeigt ja die Neigung, sogar aus geringfügigen Veränderungen des Gefrierpunktes tiefgreifende diagnostische Schlüsse zu machen oder Nierenerkrankungen allein nach diesen, an sich nicht einmal eindeutigen, Kriterien zu bestimmen. Aus diesem Hange, durchaus „Krankheiten" zu finden, statt durch vielfache Variation der functionellen Prüfung erst festzustellen, ob nur eine betriebstechnisch unbedenkliche Abnormität der Leistung oder wirklich eine ernsthafte organische Störung, eine Krankheit oder eine blosse Functionsanomalie vorliegt, ist ja auch das Bestreben erwachsen, immer subtilere Untersuchungsmethoden in die Praxis einzuführen. Dieses Bestreben ist ja an sich lobenswerth, aber man vergisst, dass auch die feinste neue Methode an sich nicht die Diagnose der Krankheit begründen kann, und verschliesst sich immer wieder der Einsicht, dass in der Natur eben nirgends und vor allem nicht zwischen „Gesundheit" und „Krankheit" scharfe Grenzen existiren, die gleichsam durch Schlagbäume markirt sind.

1) Je mehr man dazu gelangen wird, die Natur der allgemeinen Stoffwechselanomalien im Gebiete des Albuminathaushaltes auf ihre Ursachen zurückzuführen, desto eher wird die Diagnose „Nephritis" eingeschränkt werden, die sich gewöhnlich nur auf die Thatsache gründet, dass die Niere in abnormer Weise Eiweiss ausscheidet. In vielen Fällen ist dies natürlich nur ein regulatorischer Vorgang. (Vergl. O. Rosenbach, Ueber regulatorische Albuminurie nebst Bemerkungen über amyloide Degeneration, Zeitschr. f. klin. Med. 1884. Bd. VIII. — Die Ziele der functionellen Diagnostik nebst Bemerkungen über das Blut als Organ und die regulatorische Function der Nieren, Deutsche med. Wochenschr. 1901. No. 17 und 18.)



Eine solche Richtung in der Praxis ist übrigens nicht neu, und man kann ihren Beginn recht weit — in den Anfang der physikalisch-diagnostischen Aera — zurückverfolgen. Die berechtigte Werthschätzung der exacten Methoden hat nur zu schnell der Ueberschätzung Platz gemacht, d. h. der unleugbaren diagnostischen Vertiefung ist der bequeme Gebrauch der diagnostischen Schlagworte zu schnell gefolgt. Aber wenn man auch diesen Einfluss der diagnostischen Dialectik recht weit zurückdatiren kann, so hat sie doch gerade in der Gegenwart eine Ausdehnung angenommen, die sich vom wissenschaftlichen und humanen Standpunkte aus in keiner Weise mehr entschuldigen oder rechtfertigen lässt, da sie die practischen Interessen des Arztes und Patienten in gleicher Weise schädigt und die wissenschaftlichen Schlussfolgerungen, vor allem der Statistik, für die Gegenwart und Zukunft völlig illusorisch macht. Man kann diesen Zustand nicht als Folge der weitgehenden Popularisirung der Medizin und des Wunsches der Laien nach Aufklärung betrachten; denn es sind ja nicht blos Laien, die das „Wort“ überschätzen und den Ausspruch des Dichters bestätigen: „Im Ganzen — haltet Euch an Worte!“ — oder: „Gewöhnlich glaubt der Mensch, wenn er nur Worte hört, es müsse sich dabei doch auch was denken lassen.“ So richtig der Satz ist, qui bene distinguit, bene medebitur, so gilt er eben doch nicht für die blosse Etikette, mit der man das Fliessende des Krankheitsbegriffes und die Breite der Möglichkeiten in ein Schubfach eines Museums bannen zu können glaubt.

Wenn nun in der hohen Bewerthung des diagnostischen Schlagwortes schliesslich nur der Glauben an Worte und die Sucht, schematisch zu klassificiren, Ausdruck fände, so brauchte man die Thatsache nicht tragisch zu nehmen; aber die Tyrannei des Wortes hat in praxi zu schweren Unzuträglichkeiten geführt. Es muss eben heut (wohl zum Ruhme der Wissenschaft) um jeden Preis eine exacte (Organ-) Diagnose gestellt werden, und damit ist die Möglichkeit, ja Gewissheit gegeben, dass vorschnell geurtheilt wird, und dass der Arzt sich zu früh vinculirt. Dadurch wird aber nicht nur der Patient für immer unter den Bann des Wortes gestellt, sondern auch die Statistik wird gefälscht, wie sich dies an zahlreichen Beispielen nachweisen lässt.

Wenn der Patellarreflex fehlt, so hat eben der Patient Tabes, und dieser enge Begriff (der Rückenmarksschwindsucht), der doch nur das späte Endstadium eines nicht selten stabilen und glücklicherweise oft ausserordentlich chronisch verlaufenden Processes bezeichnet, ist für ihn ein — in der Sachlage oft durchaus nicht begründetes — Todesurtheil[1]). Der Befund von Bacillen stempelt ihn als Tuberculösen resp. als Phthisiker ab u. s. w. Und für die Statistik ergiebt diese frühzeitige Diagnose oder Abstempelung die Fehlerquelle, dass eben die Grösse der Morbidität, die man durch die exacte Diagnose besonders gesichert glaubt, wächst, und dass namentlich bei einzelnen Krankheitsgruppen, die ohnehin schon eine deutliche Wellenbewegung

1) O. Rosenbach, Zur Lehre von der spinalen (muskulotonischen) Insufficienz (Tabes dorsalis), Deutsche med. Woch. 1899. No. 10—12.



zeigen, diese Fluctuation durch die Art der Diagnose wesentlich mitbestimmt wird. (Vergl. das unten über Appendicitis Gesagte).

Eine 30jährige ärztliche Thätigkeit hat mir gezeigt, dass der Einfluss dieses subjectiven Factors auf die Wellenbewegung der Morbidität bis jetzt nicht genug gewürdigt worden ist. Meines Erachtens kann er überhaupt nicht hoch genug angeschlagen werden in einer Zeit, in der die Verfeinerung der Diagnostik oder, sagen wir richtiger, die dialectische Differenzirung und die Sonderung der Medicin in kleinste Specialgebiete und die Eintheilung nach äusserlichen, oft unwesentlichen Krankheitsmomenten auf die Spitze getrieben worden ist. Begonnen hat diese falsche Richtung in der Medicin wohl mit der Ausbildung der gynäkologischen Specialität, in der die Verschiedenheit des ärztlichen Standpunktes gegenüber dem männlichen und weiblichen Organismus zum schärfsten Ausdruck gebracht worden ist. Die naturgemässe Folge dieser fundamentalen diagnostischen Differenzirung war die anscheinende Zunahme der Frauenkrankheiten. So wenig sich läugnen lässt, dass die Frau nach ihrer besonderen Organisation auch besondere locale Krankheitsformen haben muss, so fraglich ist es, ob jede bei Frauen entdeckte locale Abnormität auch eine Krankheit ist und einer besonderen Behandlung bedarf, und ob wirklich so oft allgemeine Störungen, die nichts „specifisch Weibliches" haben, darauf zurückgeführt werden müssen. Dies hat sich deutlich in dem Wechsel der Auffassung gezeigt; denn da naturgemäss früher und auch noch im Beginn dieser Aera die Aerzte nur wirkliche schwere Localerkrankungen zu sehen bekamen, weil die gynäkologische Untersuchung eben selten und nur im nothwendigsten Falle verlangt wurde, so musste das grosse Heer der blossen Abnormitäten unbekannt bleiben, und je nach dem Schema, das aus Untersuchungen an der Leiche oder aus wenigen Fällen gewonnen war, wurden die blossen Abweichungen von dieser beschränkten Norm nun als Krankheiten rubricirt, ein Vorgehen, das sich immer wiederholen wird, wenn der angehende Arzt nicht zuerst am normalen Menschen ausgebildet wird. Wer den Wechsel der Lehre von den Lageveränderungen des Uterus, speciell der Versionen und Flexionen, verfolgt hat, wird mir hier wohl ohne weiteres beistimmen. Jedenfalls ist sicher, dass demgemäss irgend welche Störungen, eben weil es sich um Frauen handelte, zuerst auf die specifischen Organe, die man ja überdies zumeist allein untersuchte, bezogen wurden, und dass Abweichungen von der subjectiven Norm des Untersuchenden oder von dem gerade geltenden wissenschaftlichen Maassstab, also Zustände, die nichts Pathologisches zu haben brauchen, als genügende Basis für die Construction einer Krankheit der Sexualorgane angesehen wurden.

Da durch die directe Behandlung der wirklichen oder vermeintlichen lokalen Abnormitäten (ebenso wie späterhin bei den tiefer eingreifenden operativen — also suggestiv noch wirksameren — Maassnahmen) die Beschwerden oftmals rasch beseitigt wurden, und man sich im Enthusiasmus des glücklichen Therapeuten einer Bestätigung dieses Zusammenhanges durch den Nach-



weis der Dauer der Heilung enthoben glaubte, da man ferner die Bedeutung der Krankheits- und Heilungssuggestion in jeder Richtung zu gering einschätzte, so war der Causalnexus anscheinend wissenschaftlich bewiesen, und die vermeintlichen Erfolge der Therapie führten zur Aufstellung des für diese Art der Anschauung sehr bezeichnenden, für die Praxis äusserst brauchbaren Grundsatzes, dass der Nabel die Grenze zwischen der Domäne des gynäkologischen Specialisten und des inneren Arztes bilde. Bald aber verwischte sich auch diese Grenze; denn es zeigte sich, dass die localen Störungen doch nicht allein das Bild der Erkrankung bestimmen konnten. Die Symptome deuteten denn doch zu oft auch noch auf ein anderes locales oder allgemeines Leiden, das unter normalen Umständen eine andere als die gynäkologische Behandlung hätte erforderlich machen müssen. Da man aber doch den angeblich sicheren pathologischen Sexualbefund nicht preisgeben wollte, so construirte man die verschiedenen Reflexkrankheiten uteriner und ovarialer Natur und behandelte local und allgemein zu gleicher Zeit. So kam es, dass als „Frauenkrankheit“ bald jede Krankheit bei einer Frau galt, und dass die Frauen demgemäss zuerst den Frauenarzt um Hilfe angingen.

Denselben Vorgang können wir auf dem Gebiete des Nervensystems verfolgen. Niemand wird leugnen, dass durch die Ausbildung feinerer Methoden der Untersuchung in der Differenzirung von Erkrankungen des Nervensystems viel geleistet worden ist, obwohl diesen Fortschritten der Nachtheil der übergrossen Rücksichtnahme auf die subtilsten Befunde, und der so bedingten, fast rabulistischen, Sonderung gegenübersteht. Aber es ist sicher, dass mit der specialistischen Berücksichtigung der nervösen Unterlage von Krankheiten das Schlagwort von den Nervenkrankheiten und der Nervosität immer weitere Kreise in den Bann zog, und da jeder Laie weiss, dass alle Empfindungen und Bewegungen mit den Nerven in engster Beziehung stehen, so glaubte man anscheinend folgerecht, dass für alle Schmerzen, Unlustgefühle und sonstigen Symptome, die nicht mit Sicherheit auf ein bestimmtes Organ zu beziehen sind, und ebenso für alle Bewegungsstörungen, die nicht mit deutlichsten Veränderungen der Gelenke einhergehen, der Nervenarzt die competenteste Instanz bildet. Und so gab es eben eine Periode, in der die Nervenkranken ein überaus grosses Anwachsen zeigten. Sie überschritt ihren Höhepunkt, als sich durch das Interesse, das man anderen Organen zuwandte, neue Organleiden auf dem Wege der Systematik ergaben resp. sich Spezialisten entwickelten, die neue Schlagworte und neue Krankheitssuggestionen gaben.

Ein grosser Theil der Nervosität der Neuzeit ist also nur Modebenennung und nicht etwa den schwierigen Lebens- und Erwerbsverhältnissen zuzuschreiben. Früher hatten die hierher rubricirten Krankheitsformen andere Namen, oder die Erscheinungen wurden überhaupt nicht als besondere Krankheit betrachtet, da man früher weniger Gelegenheit und Lust hatte, Aerzte wegen der geringsten Beschwerden zu befragen. Es wäre sehr oberflächlich, aus der Thatsache, dass jetzt an einem Orte, in dem früher ein Arzt seine Praxis fand, drei Aerzte dieselben Einnahmen bei sonst



ganz gleichen Verhältnissen haben, zu folgern, dass die jetzige Generation mehr von Krankheiten heimgesucht ist als früher. Und dass es jetzt mehr Sanatorien und Heilstätten giebt, hat denselben Grund wie die Zunahme des Reisens, die Frequenz der Bäder und klimatischen Kurorte incl. der See, nämlich die Mode, die Nachahmung, den Luxus, oft allerdings auch gesteigertes Erholungsbedürfniss.

Die Annahme, dass nicht allein die Zunahme der wirklich Kranken, sondern sociale Factoren und medicinische Moden die anscheinende Zunahme gewisser Krankheitskategorien bewirken, gilt selbst für die Irrenhäuser, die jetzt viele Kranke aufnehmen müssen, die in meiner Jugendzeit sich harmlos unter den Uebrigen bewegten, und theils als verschroben, als Originale, als harmlose Verrückte galten.

Ebenso verhält es sich auf dem Gebiete der Krankheiten der Verdauungsorgane; denn wenn auch manche der neu eingeführten diagnostischen und therapeutischen Methoden hier einen Fortschritt bedeuten, so hat sich doch immer mehr herausgestellt, dass dieser Fortschritt eng begrenzt ist, und da das Gebiet der sogenannten nervösen Magenerkrankungen eine immer grössere Erweiterung erfährt, so ist klar, dass es sich hier wiederum nur um denselben Vorgang, nämlich um eine Verschiebung auf diagnostischem Wege, um eine andere Benennung der vielgestaltigen Formen der Nervosität, Hysterie, etc. etc. handelt. Ich will auf eine weitere Schilderung der Zunahme der Kinderkrankheiten oder, richtiger, der gerade specialärztlicher Fürsorge angeblich bedürftigen Kinder verzichten, weil sie mir auf demselben dialectischen Wege erfolgt zu sein scheint, und ebenso erübrigt sich die Erörterung der so erfolgten Verschiebungen auf dem Gebiete der Chirurgie. Da nämlich gerade heut die chirurgischen Methoden im Vordergrunde des Interesses stehen, so werden natürlich viele Krankheitsformen, deren Behandlung früher den inneren Aerzten zufiel, als Domäne der Chirurgen betrachtet, und die Competenz der Chirurgen wird stets grösser, da die Operation leider immer mehr auch als therapeutisches Endziel erscheint. Dass die subtile Diagnostik sich erübrigt, wo der sichere Blick in die Tiefe in jedem Falle doch durch das Messer eröffnet wird, ist überaus klar.

Nichts zeigt besser diesen Umschwung als das Gebiet der Perityphlitis, auf dem jetzt das Schlagwort Appendicitis und das Messer sans phrase regiert[1]). Es kann für den älteren Arzt, der genügende Erfahrungen auf diesem Gebiete, aber nicht die genügende Versatilität des Geistes besitzt, seine wissenschaftlich errungene Ueberzeugung der Mode anzupassen, kaum etwas Erstaunlicheres geben als die jetzt herrschenden Ansichten über Diagnose, Prognose und Therapie der vom Wurmfortsatz ausgehenden Erkrankungen. Ich wenigstens habe beim Durchlesen der

1) Lesern, die auch die mit gewichtigen Gründen belegten Ansichten der Gegner der modernen Auffassung kennen lernen wollen, möchte ich auf die Arbeiten von H. Herz: Zur Behandlung der Typhlitiden, Therap. Monatsh. 1896, April, und Glaeser: Czerny, Heddaeus und die Behandlung der Appendicitis etc., sowie: Herr Professor Riedel und die euthanasischen Aufgaben der Chirurgie, Fortschr. d. Medicin. 1904, No. 7, verweisen.



modernen Literatur das Gefühl, viele Jahre der Beobachtung und Erfahrung nur durchträumt zu haben; denn sonst könnte sich doch das Ergebniss meiner gewissenhaften Beobachtungen nicht so in ein wesenloses Nichts verflüchtigt haben. Der tröstlichen Annahme, dass gerade die Vertreter der modernen Anschauungen sich in einem solchen Traume befinden, fehlt leider die Bestätigung, da jeder Tag lehrt, dass es sich um die traurige Wirklichkeit handelt, und dass der Hass gegen den Processus vermiformis immer neue Hekatomben fordert. Die unbestreitbare Thatsache, dass der Mensch einen Wurmfortsatz hat, scheint zu genügen, dem Träger eine Peritonitis in sichere Aussicht zu stellen, von der ihn eben nur das Messer befreien kann. Das (directe) Resultat der Operation ist ja angeblich günstig und um so günstiger, je unschuldiger das Opfer, d. h. je gesünder der Appendix ist. Heut ist aber schon ein Beweis für die Nothwendigkeit der Operation, dass sie gut ausführbar ist und das Leben angeblich nicht bedroht; um den wirklichen Beweis der Nothwendigkeit und gar um die späten Folgen für den Operirten kümmert sich der Chirurg nicht. Mit den nachfolgenden Bauchbrüchen, Koliken und Verdauungsbeschwerden mag ein Interner sich beschäftigen.

Wohin wir auch blicken — und wir haben hier ja nur einige Fälle erwähnt — sehen wir, welche Verschiebungen in dem Verhältnisse der Krankheitsformen zu einander, das doch die Basis jeder Statistik bildet, und ebenso auch in der absoluten Grösse der Morbidität durch die blosse Richtung der Diagnostik und die Mode in der Medicin bewirkt werden.

Welche Motive nun sind für die ärztliche Schwarzseherei maassgebend, die in engster Verbindung steht mit dem Bestreben sofort eine exacte Diagnose oder, richtiger, eine dem voll ausgebildeten Symptomencomplex, dem Endstadium eines charakteristischen Processes, entsprechende Diagnose zu stellen?

Der Hang, Menschen für schwer oder organisch krank zu erklären, ist häufig nur der (alle Retter der Gesellschaft und der kranken Individuen beseelende) Wunsch, die Zustände möglichst schwarz zu malen, um die suggestiblen Gemüther in Angst und Fesseln zu schlagen und — das strahlende Wunder der eigenen Leistung um so schärfer hervortreten zu lassen. Aber neben diesem egoistischen Princip ist als zureichende Ursache doch auch eine falsche Auffassung von Wissenschaftlichkeit anzusehen. D. h.: Die Sucht blosse, der specialistischen oder scholastischen Auffassung entspringende Sentiments zu feststehenden Thatsachen zu erheben, ist ein unerfreuliches Ergebniss der übertriebenen exacten Richtung in der Wissenschaft und namentlich der Ueberschätzung der specialistischen Erkenntniss. Aber dieser Excess der Exactheit, der in der Ansicht gipfelt, dass gerade der besonders tüchtige Arzt verpflichtet sei, auch etwas Abnormes und Handgreifliches zu finden, wie sich nach Ansicht vieler Leute nur der als Forscher documentirt, der



etwas ganz Unerwartetes entdeckt — dieser Respect vor dem Concreten oder der Formel bewirkt, dass der ernsthafte Forscher, der sein Urtheil im einzelnen Falle auch einer despotischen Mode gegenüber zurückhält, nicht auf Dank zu rechnen hat, wenn er die verblüffenden Producte der Enthusiasten und oberflächlichen Beobachter auf ihren wahren Wert zurückzuführen sucht, d. h. vor Allem die angeblichen Beweise für den Zusammenhang von Behandlung und Heilung kritisch prüft und, auch wenn das Resultat günstig scheint, doch die Umstände nicht vernachlässigt, die für eine besondere, zufällige, Opportunität der Verhältnisse sprechen. Dieser Excess der Exactheit ist natürlich nicht der Wissenschaft oder der Specialisirung an sich zur Last zu legen — denn die Specialisirung auf dem Gebiete der therapeutischen Technik und (obwohl in weitaus geringerem Grade) auch auf dem der Diagnostik ist zweifellos berechtigt —, sondern er ist der Ausdruck einer falschen Anwendung und Uebertreibung wichtiger Principien. Zu solchen Ausschreitungen sind vor Allem diejenigen disponirt, die das Wesen der biologischen Vorgänge des Entwickelungsprocesses, die Breite der Norm resp. Variabilität aller Erscheinungsformen verkennend, in der dogmatischen Fassung, dem abschliessenden Urtheil, aus dem das Schlagwort resultirt — das zwar nichts erklärt, aber doch schulmässig etikettirt — den einzig richtigen Ausdruck der Wissenschaftlichkeit finden. Hierher gehören die, welche stets das Gras wachsen hören, dann die, welche auf Grund einer ganz falsch verstandenen Lehre von der Bedeutung des Symptoms ein einzelnes Zeichen als pathognomonisch, als sicheren Ausdruck eines Krankheitsprocesses betrachten zu können glauben, was in der That nur in sehr seltenen Fällen erlaubt ist. Endlich gehört hierher die Kategorie der ängstlichen oder nur auf ihr Prestige bedachten Aerzte, die auf jeden Fall eines der modernen Schlagworte gebrauchen, d. h. eine Organ-Diagnose resp. die Diagnose eines organischen Leidens stellen zu müssen glauben, weil sie sich für den Fall der möglichen ungünstigen Entwickelung des Falles schützen und in jedem Falle den Ruhm des Siegers im Kampfe gegen schwere Erkrankung sichern wollen.

So ist die Furcht vor der Ansteckung zum Theil künstlich dadurch genährt worden, dass man die Hypothese von der Ubiquität gewisser Microbien als Thatsache ansah. Wird ja doch auch mit dieser Proclamirung der Mikrobienwirkung als einfachster und allmächtiger Ursache die Schwäche der wissenschaftlichen Erkenntniss bezüglich der wirklichen Ursache und Entstehung von Krankheiten am besten bemäntelt; das Medium der Infection, die directe Ansteckung oder Uebertragung bietet kein Räthsel mehr, und die nicht wegzuleugnende Wirkung der Disposition ist ein scheinbar einfaches Problem, da es sich doch nur (!) darum handelt, die Einrichtung des Organismus, Microbien unschädlich zu machen, zu studiren. Die Lösung, die für den Skeptiker bei der grossen Mannigfaltigkeit der energetisch in Betracht kommenden Krankheitsursachen recht complicirt ist, wird noch viel einfacher, wenn man durch einen willkürlichen Exclusions- oder Cirkelschluss die bactericiden Kräfte nur im Blute sucht. So ist es auch leicht, im Wasser den gewöhnlichen Träger des Typhusgiftes zu sehen, auch wenn, wie fast immer, die Prüfung negativ ausfällt; denn dann haben eben die Microbien den Ort ihrer vermeintlichen Thaten schon wieder verlassen.



Diese Furcht oder unbegründete Vorsicht -- das Pendant zu dem blinden Glauben an die Sicherheit wissenschaftlicher Orakel — beherrscht aber auch das Gros der Aerzte bei anderen Dingen; d. h. um sich vor dem Vorwurfe der Unwissenheit und Nachlässigkeit zu schützen, der erhoben wird, wenn der Arzt angeblich einen Fall zu leicht genommen hat, giebt man sich lieber den Anschein, dass ein Zweifel über den Zustand nicht möglich sei, setzt sich aber merkwürdig leicht über das, doch gerade für den Gewissenhaften nicht geringe Bedenken hinweg, dass man den vermeintlich Kranken und die Angehörigen unnöthig in Schrecken versetzt, wenn die Verhältnisse nicht so schlimm sind, als man annahm. Aber man kann dies um so leichter, als man gerade dann doch für den Retter aus der Noth und für den sorglichen Berather gehalten wird, der, weil er das Uebel im Keime erkannte, es auch rechtzeitig erstickt hat. Und die Wissenschaft giebt ihren Segen dazu, da ja eben unser tiefer Einblick in die Dinge nur die Folge unserer besonders grossen Wissenschaftlichkeit ist.

So ist allmählich die frühere extreme und darum ebenso tadelnswerthe Richtung, nur den Patienten als ernstlich krank zu betrachten, der nicht zu verkennende physikalische oder sonstige Symptome[1]) bot, und dessen Leiden event. auf dem Sectionstische zum Nachweise gelangen konnte, in ihren Gegensatz umgeschlagen, in das Bestreben, schon die leichtesten symptomatischen Veränderungen als den Anfang schwerer organischer Leiden zu proclamiren und damit die Basis jeder Statistik (von dem Gemüthe der Betheiligten ganz abgesehen) in unheilvoller Weise zu erschüttern.

Gerade auf dem Gebiete der Medicin scheint also die mittlere Linie zu Gunsten der Extreme oder Moden besonders leicht aufgegeben zu werden, und der Arzt, der als erstes wissenschaftliches Postulat den Zweifel oder das ruhige Abwarten (die Skepsis in der Beurtheilung von Zuständen oder Zusammenhängen) ansieht, der also einen sicheren Ausspruch erst von der Zeit und den günstigen Bedingungen der Beobachtung abhängig macht, ist immer mehr genöthigt seinen Standpunkt gegenüber den Stürmern und Drängern, d. h. den Diagnostikern und Forschern zu vertheidigen, die ich wegen der Schnelligkeit, mit der sie ihre Forschungsergebnisse verwerthen, als „acute" zu bezeichnen pflege. Sie sind in ihrer Impulsivität die grössten Feinde des wissenschaftlichen Fortschrittes, da sie die Ruhe und Objectivität des gewissenhaft Prüfenden stören; man könnte sie den Bilderstürmern vergleichen, die das Werk der Reformatoren so sehr gefährdet haben.

Wie ich die frühere pathologisch-anatomische Richtung bekämpft und um Einführung der functionellen Diagnostik mich bemüht habe, so bin ich jetzt gezwungen, gegen die Vertreter des anderen Extrems Front

1) Der Urin wurde auf Zucker untersucht resp. Diabetes erst dann diagnosticirt, wenn alle sonstigen Symptome in typischer Weise bestanden, u. s. w.



zu machen, die auf vage Symptome hin, mit Hilfe überfeiner, aber besonders suggestiv wirkender Methoden schwere Krankheiten „construiren". Wenn diese Enthusiasten der Diagnose auch vielleicht geringeren directen physischen Schaden anrichten, so schaden sie doch zweifellos der Person und der Sache. Früher wurden Leute für gesund erklärt, die bei der functionellen Prüfung als krank hätten erklärt werden müssen; jetzt werden dagegen gesunde Menschen für krank erklärt, allein auf Grund eines neuen Zeichens oder einer neuen Methode, oder weil man sich gerade als Specialist für verpflichtet glaubt, an dem Organ, das die Basis für die specielle Diagnose bildet, einen abnormen Vorgang festzustellen. Wenn ich also versucht habe die functionelle Diagnostik an die Stelle der starren anatomischen zu setzen, so kann ich jetzt nur mit Bedauern das betrachten, was aus der functionellen Diagnostik, die ja dem Arzte eine viel schwierigere Aufgabe stellt, in den Händen utopisch Denkender und für ihre Methode voreingenommener Diagnostiker schon geworden ist und noch werden wird, von den Folgen für die wissenschaftliche Therapie ganz zu schweigen[1]).

Dass ein grosser Theil der Aerzte besonders gläubig und kritiklos allen Neuerungen gegenübertritt, habe ich ja leider schon oft genug, obwohl man mich lebhaft bekämpft hat, auseinander zu setzen versucht und zwar zum ersten Mal besonders eingehend bei Gelegenheit des Koch'schen Verfahrens, das zweite Mal aus Anlass der Serumtherapie der Diphtherie. Dass dieser Kampf noch immer nicht entschieden ist, und dass die Anhänger der Serumtherapie ihre Ansicht gerade durch die Statistik noch immer in den Augen der Unkritischen stützen können, findet nur darin seinen Grund, dass man das Experimentum crucis, das gerade im letztgenannten Falle so leicht anzustellen ist, nicht machen will oder kann. Weil man die von mir vorgeschlagene Prüfung, an allen Orten zugleich — oder der Reihe nach — je einen Fall durch, den anderen ohne das jeweilig angepriesene Heilmittel zu behandeln, nicht anstellt, beraubt man sich — und dies gilt natürlich nicht blos für die Behandlung der Diphtherie — geradezu der Möglichkeit wissenschaftlich zu forschen. Der Einwand, dass man nur zu Gunsten der Kranken, die ja nicht warten können, auf wissenschaftliche Sicherheit verzichtet, ist doch durchaus hinfällig; denn wer garantirt denn dafür, dass durch ein oberflächlich geprüftes

1) Sectionen sind für den jungen Arzt von grösster Bedeutung; denn dadurch, dass er sieht, welche organischen Veränderungen dem von ihm erhobenen Befunde entsprechen, lernt er die Grenzen der Therapie und die möglichen Angriffspunkte für sie kennen. Wer ein degenerirtes Herz, einen ausgebildeten Klappenfehler, eine phthisisch zerstörte oder stark pneumonisch infiltrirte Lunge gesehen hat, der wird über die gebräuchlichen Maassnahmen recht skeptisch denken lernen; aber die Grösse der Zerstörungen darf ihn nicht von dem Glauben an die Therapie abbringen. Er wird nur um so mehr den Werth der Prophylaxe und Hygiene schätzen lernen und anerkennen, wie vorsichtig man im vorgeschrittenen Stadium mit Mitteln und Maassnahmen, die schwächend wirkend, umzugehen verpflichtet ist.



und durch den Enthusiasmus „poussirtes" Mittel nicht auch direct geschadet wird? Den Beweis für einen solchen Zusammenhang hat doch die von mir scharf bekämpfte Form der originären Tuberculinbehandlung zweifellos geliefert. Die Frage ist nicht unberechtigt, ob sich wohl im Gebiete der Technik Gläubige finden, die irgend eine von einem Erfindergenie als besonders vortheilhaft gerühmte Maassnahme, sofort und überall ohne genaueste Prüfung in die Praxis einführen würden? Aber hier handelt es sich eben um Geld, und da ist man vorsichtiger, als auf dem Gebiete der Gesundheit, wo die Menschen ihren Wunderglauben immer noch nicht abgelegt haben und — man möchte fast glauben — gern zu Märtyrern ihres Glaubens werden.

Weil man arbiträre Diagnosen stellt oder unzulängliche Zeichen als pathognomonisch für eine Krankheit oder tiefe Functionsstörung eines Organs ansieht, schafft man auf allen Gebieten künstlich Kranke und verwirrt die Forschungsresultate; denn, wie ich schon früher ausführte, sind neue, angeblich bessere oder gar pathognomonische Zeichen nicht ohne Weiteres als sicher anzusehen, weil sie von der Theorie, einem Laboratoriumsforscher oder optimistischen Kliniker als etwas Besonderes proclamirt werden. Auch sie und gerade sie müssen erst an dem Maassstabe der Methoden oder Zeichen geprüft werden, die schon ihre Feuerprobe bestanden haben, und aus deren Combination man bisher praktisch brauchbare Schlüsse gezogen hat.

Ich führte z. B. seinerseit aus, dass das nach Injection von Tuberculin auftretende Fieber nicht deshalb ein pathognomonisches Zeichen sein müsse, weil es der trügerischen Theorie von der Homologie entspreche, d. h. weil nur ein aus Tuberkelbacillen gewonnenes Product bei Tuberkulösen homologe Bedingungen für die Wirkung finde, und ich betonte, dass dieser Zusammenhang erst durch eingehende Prüfung gesichert werden müsse. Ich hob hervor, dass die thermische Reizbarkeit von einer bestimmten Disposition abhängt, die bei Gesunden und Kranken aller Art in verschiedenem Grade vorhanden sein kann, so dass auf denselben Reiz der eine gar nicht, der andere mit geringem, der dritte mit starkem Fieber reagirt, und dass sicher mit entsprechend grossen Dosen, aber auch oft mit kleineren beim Gesunden Fieber erzielt werden müsse, wenn man eben wegen seiner Disposition für thermische Reaction einen bestimmten, seinem Wesen nach uns noch unbekannten, Process auslösen könne. Die von mir angestellten, sehr eingehenden, leider gar nicht berücksichtigten Versuche[1]) bewiesen meine Annahme aufs Schlagendste, und die von mir nachgewiesene Verschiedenheit der Fiebertypen zeigt ebenso klar, dass die thermische Reaction oder ihre Höhe und Form nicht von der specifischen Krankheit, sondern nur von der, auch bei demselben Individuum in Folge von Accommodation etc. wechselnden, thermischen Disposition abhängt. Wenn man also nicht ohne Weiteres, auch wenn Tuberculöse wirklich etwas leichter reagiren als andere Kranke oder Gesunde, aus der blossen Reaction die Tuberculose, sondern nur eine besondere thermische Reizbarkeit für Bacterienproducte erschliessen durfte, so war die weitere Forderung gerechtfertigt, dass vorerst unsere anderen bewährten Methoden als Maasstab für das Verhältniss der Reaction zur Tuberculose zu betrachten seien, d. h. dass ebenso ein nicht Reagirender, z. B. bei cirrhotischer Phthise, abgekapselten Herden etc., als tuberculös betrachtet werden müsse, weil die anderen klinischen Symptome dafür sprechen, wie sehr viele Reagirende gerade mit Rücksicht

1) Vergl. O. Rosenbach, Grundlagen, Aufgaben und Grenzen der Therapie. Wien 1891: Den Anhang über das Koch'sche Verfahren, und: Arzt c/a Bacteriologie. Berlin und Wien 1903.



auf das Ergebniss der klinischen Untersuchung als gesund anzusehen sind. Mit anderen Worten: Wir durften die positive Reaction nicht schon ohne Weiteres als Beweis für die Unsicherheit unserer bisherigen Methoden ansehen, da ja eben erst der Beweis für die Bedeutung des Tuberculins bei der Erkrankung an Tuberculose resp. für die homologe Wirkung erbracht werden sollte. Man hat diese Erwägungen nicht berücksichtigt und betrachtet z. B. noch jetzt jedes Thier, das Reaction zeigt, als tuberculös, was vom wissenschaftlichen Standpunkte aus zu bedauern ist, wenn es auch vielleicht vom agrarischen Standpunkte aus, soweit eingeführtes Vieh in Betracht kommt, erfreulich sein mag.

Hier zeigt sich also die Diagnose in schärfster Beleuchtung als wirksamster ätiologischer Factor; denn wenn man das Tuberculin in mittlerer oder gar grosser Dosis als Maassstab der Prüfung betrachtet, so ist eben die Mehrzahl der Lebewesen tuberculös. Und die Statistik zeigt dann ebenso, da diese pseudotuberculösen Individuen ja glücklicherweise am Leben bleiben, dass unsere Maassnahmen gegen die Tuberculose überaus wirksam sind. Die Hereros, deren Viehbestand durch die Injection gegen die Rinderpest mehr decimirt wurde, als durch die Krankheit — die mit ihren Herden Geflüchteten sollen ja bewiesen haben, dass gerade das nicht geimpfte Vieh gesund blieb — die Hereros werden dem animalen Impfzwange ebenso wenig Dank wissen, als wir Europäer den Enthusiasten schliesslich gedankt hätten, die im Taumel der Tuberculinaera bereits die therapeutische Zwangsimpfung des Menschen einführen wollten. Wie weit waren wir denn damals noch von der Einführung der Impfung mit Tuberculin zu diagnostischen Zwecken, z. B. bei der Feststellung der Tauglichkeit für den Militärdienst entfernt?

Wie kommt man denn nun bei dem heutigen Stand der Wissenschaft überhaupt dazu, auf ein Zeichen hin oder nach dem Resultate einer Methode einen complicirten Krankheitsprocess anzunehmen und eingreifende Maassregeln zu treffen, da man weiss, dass im besten Falle ein Symptom doch nur Zeichen einer Functionsstörung, aber kein sicheres Maass für einen Krankheitsprocess ist? Nur dadurch, dass die Entdecker eines Symptoms es überschätzten und gewöhnlich übermässig verallgemeinern oder, weil sie auf einem beschränkten Gebiete thätig sind, die Ausnahmen nicht sehen und vor allem nicht den Zusammenhang der Dinge kennen, nach dem irgend eine functionelle Störung nicht ohne weiteres auf eine organische Veränderung zurückgeführt werden kann. Man wende nicht ein, dass wir doch genöthigt sind, auf ein Symptom hin einen pathognomonischen Zustand anzunehmen, also z. B. beim Nachweis abnormer Bestandtheile im Urin (Zucker, Eiweiss, Harnsäure etc.): denn der Arzt im wirklichen Sinne macht solche Schlüsse nicht. Er diagnosticirt nicht so einfach Diabetes, Nephritis etc. oder stellt gar auf einen Befund hin eine Prognose, sondern er prüft erst das Zeichen auf seine wahre Natur, d. h. er stellt fest, ob eine blosse regulatorische Anomalie oder eine wirkliche Functionsstörung, eine Störung des Stoffwechsels oder eine Organerkrankung (in specie Nephritis) vorliegt, wel-



chen Grad sie hat und worauf sie beruht. Eine Krankheit[1]) kann man doch erst annehmen, wenn die Anomalieen dauernd sind und die Accommodationsbreite der Leistung sicher verringert haben, und eine Organerkrankung nur dann, wenn verschiedene Zeichen darauf hinweisen, dass die Störungen von einem bestimmten Organ oder Gewebe primär ausgehen und nicht blos der Ausdruck einer secundären (regulatorischen und compensatorischen) Betheiligung sind.

Bezeichnungen wie Melliturie, Albuminurie, Harnsäureausscheidung sind ja überhaupt eigentlich nur Verlegenheitsbezeichnungen, weil wir in der überwiegenden Zahl der Fälle den eigentlichen Sitz, die Art oder die Ursache der Störungen nicht kennen. Aber ehe wir, um dem Kranken ein „Wort" zu geben, falsche oder einseitige Bezeichnungen wählen, wie harnsaure Diathese, Glykämie, etc., während vielleicht gerade nur eine mangelnde Umarbeitung oder Bindung[2]) der betreffenden Stoffe, also das Gegentheil einer Ueberproduction des betreffenden Stoffes vorliegt, sollten wir doch erst die Sachlage genau prüfen. Die vorschnelle Annahme, für die wir uns prognostisch und therapeutisch vinculiren, rührt häufig ebenfalls nur davon her, dass wir nicht functionell, d. h. betriebstechnisch in meinem Sinne, sondern auf ein angeblich pathognomonisches Symptom hin diagnosticiren. Man sollte aber doch wenigstens versuchen, bevor man einen Ausspruch thut oder therapeutisch eingreift, festzustellen, ob die supponirte Annahme begründet ist. Jeder Arzt muss z. B. doch wissen, dass der vermehrten Ausscheidung von Harnsäure oder der Anwesenheit von Zucker viele Processe zu Grunde liegen können, unter denen die Ueberproduction nur einer Möglichkeit entspricht. Und Nephritis allein auf Grund der Albuminurie anzunehmen, ist meines Erachtens ein grosser Fehler; denn gerade auf dem Gebiete des Eiweissstoffwechsels ist die grösste Sorgfalt der localen und allgemeinen Untersuchung und die Kenntniss vieler functionellen Möglichkeiten nöthig, um eine einigermaassen begründete Diagnose zu stellen.

Die grösste Bedeutung nun für die falsche Richtung der Diagnostik hat meines Erachtens die Ausbildung der Mediciner, die von Anfang an auf das Pathologische und nicht auf das Normale mit seinen vielen Varietäten hingewiesen werden, so dass der Anfänger gewissermaassen „auf das Krankhafte dressirt" wird. Dadurch, dass man von vornherein, natürlich in bester Absicht, seine Aufmerksamkeit auf das auffallende Krankheitssymptom richtet, d. h. die grobe Abweichung vom Normalen als das Interessante einzig hinstellt, erhält der Student eine falsche Richtung, nämlich die aufs Pathologische. Die didaktische Tendenz, das Krankhafte schon früh zum wesentlichsten Gesichtspunkte zu machen, muss gerade auf klinischem Gebiete zu den geschilderten schlimmen Consequenzen führen; denn schon der Anfänger spricht nur noch von interessanten Phänomenen und uninteressanten Fällen und fühlt sich gelang-

1) Vergl. O. Rosenbach, Warum sind wissenschaftliche Schlussfolgerungen auf dem Gebiete der Heilkunde so schwierig und in welchem Umfange können wesentliche Fehlerquellen durch die betriebstechnische (energetische) Betrachtungsweise vermindert oder beseitigt werden? Zeitschr. f. klin. Med. 1903. Bd. 50.

2) O. Rosenbach, Die Ziele der functionellen Diagnostik nebst Bemerkungen über das Blut als Organ und die regulatorische Function der Nieren. Deutsche med. Wochenschr. 1901. No. 17 u. 18.



weilt, wenn man ihm alltägliche Dinge zur Beobachtung empfiehlt, die doch später gleichsam „das tägliche Brod" des Arztes bilden. Ich bin, nicht ohne eigene Erfahrung, fest davon überzeugt, dass Clinicisten, denen man Gesunde mit bedeutungslosen Abweichungen von der Norm vorführt, an diesen recht interessante Krankheiten entdecken und nach Aufklärung des wahren Sachverhaltes doch über die „verlorene Zeit" klagen werden, während sie die recht sinnfälligen Phänomene bei unheilbaren Kranken mit grösstem Eifer verfolgen.

Bevor man dem Anfänger einen pathologischen Fall vorführt oder ihm eine Erscheinung als absolut pathologisch suggerirt, d. h. als Phänomen, das in jedem Falle nicht bloss eine Variation der Function, sondern eine für den Betrieb schädliche Veränderung bedeutet, sollte er das Normale in seinem ganzen beträchtlichen Umfange kennen gelernt haben. Erst wenn der Schüler an Hunderten Gesunder alle die Abweichungen und Abnormitäten kennen gelernt hat, die nichts Krankhaftes, sondern kleinste Variationen der Lebensäusserungen sind, dann wird er die Breite der Norm und die Mannigfaltigkeit der Zwischenstufen zwischen Gesundheit und Krankheit würdigen lernen. Erst wenn er die Bedeutung der abnormen Erscheinung für den Betrieb, die Beziehungen von äusseren und inneren Vorgängen abschätzen gelernt hat, wird er wissen, dass das Symptom an sich mit wenigen Ausnahmen, die nur die Regel bestätigen, jenseits von Gut und Böse[1]) ist, dass erst die Untersuchung des Zusammenhanges aller Erscheinungen und die functionelle Prüfung, durch die die Bedeutung des einzelnen Phänomens für den Betrieb bestimmt wird, die Gesichtspunkte liefern, unter denen gegenüber der Relativität der Erscheinungen die Verhältnisse eines bestimmten Falles sicher und vielleicht sogar betriebstechnisch fixirt und oft auch therapeutisch beeinflusst werden können. Dann wird er aber auch einen festen Standpunkt gewonnen haben, der ihm erlaubt, den arbiträren Anforderungen der Mode gegenüber seine Ueberzeugung festzuhalten und selbstständig zu beurtheilen, wann gewisse Modesätze gegen das wissenschaftliche Einmaleins verstossen, und warum und wie sie vorsichtig am Krankenbette auf ihre Richtigkeit geprüft werden können und müssen. Es ist doch gewiss im höchsten Maasse wünschenswerth, dass der Arzt, im Bewusstsein der Persönlichkeit, nur nach gewissenhafter Erwägung und nicht beeinflusst durch die aus Autoritätsglauben resultirende Aengstlichkeit oder Furcht vor selbstständiger Verantwortung seine Diagnose stellt und seine Therapie pflichtgemäss frei wählt, und somit muss dem Publikum von den Einsichtigen unter den Aerzten selbst klar gemacht werden, dass die acute und unfehlbare, sogenannte exacte Diagnose in der überwiegenden Zahl der Fälle eine Utopie und oft nur eine



1) O. Rosenbach, Grundlagen, Aufgaben und Grenzen der Therapie. Wien 1891. S. 25—37.

dialectische Spielerei ist, dass mit blossen Schlagworten nicht genützt, sondern geschadet wird, dass an eine solche, bloss dialektische Etikettirung sich automatisch eine wechselnde Modetherapie knüpft, und dass vor allem ruhiges Zuwarten, bis sich das Krankheitsbild geklärt hat, nicht identisch ist mit Vernachlässigung des Kranken.

Ich habe nicht gefunden, dass es meinem Ansehen geschadet hat, wenn ich erklärte, zur Zeit ein sicheres Urtheil nicht abgeben zu können und mir eine Zeit der Beobachtung reservirte, um ins Klare zu kommen. Und ebensowenig ist es mir je schwer geworden, bei akuten Erkrankungen den Kranken und die Angehörigen davon zu überzeugen, dass man eben trotz hohen Fiebers, schnellen Pulses etc. noch nicht energisch eingreifen dürfe, weil sich erst die individuelle Form der Reaction deutlich ausprägen müsse.

Es scheint mir auch im höchsten Grade unrichtig, bei jedem zweifelhaften Falle dem Kranken oder der Umgebung sofort die Möglichkeit eines gefährlichen Verlaufes und Ausganges in Aussicht zu stellen, obwohl ja die Genugthuung darüber recht gross sein mag, dass man ein herannahendes Unwetter schon bei heiterem Himmel anzukündigen im Stande ist, zumal die Anerkennung noch viel grösser sein wird, wenn man glauben machen kann, dass man das herannahende Unwetter durch seine Maassnahmen überhaupt verhindert hat. Ob dieser Ruhm der Prophetengabe nun bloss auf dem eigenen Glauben oder der Gläubigkeit Anderer basirt ist, ist für den nach Erfolg Haschenden gleichgiltig; ich glaube aber doch, dass für den wissenschaftlich und human Denkenden die Genugthuung grösser ist, wenn die — auch im leichtesten Falle möglichen — Bedenken — verschwiegen werden, als wenn man in übertriebener Vorsicht den Betheiligten für lange Zeit und vielleicht für immer zur Beute schwarzer Gedanken macht. Schliesslich kann man ja bei jeder Angina eine schwere Diphtherie oder Gelenkrheumatismus, bei leichtestem Fieber die Entwicklung eines Typhus, bei jedem Herzgeräusche die Ausbildung schwerer Endocarditis, bei schnellem Pulse Herzschwäche, bei Schwindelanfällen Gehirnleiden in Aussicht stellen; aber der Arzt ist doch nicht dazu da, als privilegirter Schwarzseher gleichsam bei jedem aufziehenden Wölkchen die Spaziergänger mit der Furcht vor einem Unwetter nach Hause zu scheuchen.[1])

Resumiren wir: Wenn man sich vergegenwärtigt, welche Verschiebungen im Laufe der letzten 30 Jahre auf dem Gebiete der einzelnen Krankheitsgruppen nur in Folge der veränderten diagnostischen Methodik oder der blossen Mode bewirkt worden sind, so muss man immer mehr skeptisch werden gegen die gewöhnlichen statistischen Folgerungen in Betreff von Morbidität und Mortalität, namentlich wenn Vergleiche zwischen einzelnen Gruppen gezogen werden. Die uns hier beschäftigende Frage ist, um es noch einmal zu betonen, keine akademische, da wir

1) Vergl. auch die Ausführungen in meiner Schrift: Das Problem der Syphilis und die Legende von der specifischen Wirkung des Quecksilbers und Jods. Berlin 1903.



doch die Häufung oder Abnahme von Krankheits- und Todesfällen als Grund weitgehender Maassnahmen auf practischem Gebiete verwerthen.

Wenn z. Z. jetzt die Carcinomfrage wieder einmal im Vordergrunde des Interesses steht, so ist nicht zu zweifeln, dass die Ergebnisse des so eifrig betriebenen Studiums der Krebserkrankungen bald in bedenklichen, statistisch begründeten Folgerungen und Forderungen zum Ausdruck kommen werden. Man weist ja bereits auf das rapide Anwachsen der betreffenden Erkrankung und auf die zahlreichen Fälle von angeblicher Ansteckung hin, und es gehört nicht grosse Prophetengabe dazu, um vorauszusagen, dass in entsprechender Zeit wieder auch eine ebenso beträchtliche Abnahme der Fälle in Folge unserer Maassnahmen constatirt werden wird, obwohl für den kritischen Forscher nicht der geringste Grund für die Annahme eines solchen Causalnexus vorliegt. So fängt man jetzt bereits an, mit Emphase die Besserung der Morbidität und Mortalität auf dem Gebiete der Tuberkulose der durch den bacteriologischen Nachweis ermöglichten Sicherheit resp. Schnelligkeit der Diagnose und dem Einflusse der modernsten Maassnahmen (Desinfection, Heilstätten etc.) zuzuschreiben, während die Statistik lehrt, dass dieser Fortschritt schon lange vorher nachweisbar war. Dasselbe gilt für die Beziehung der städtischen Canalisation zur Abnahme des Typhus, die auch schon vorher deutlich merkbar war.

Ich verkenne nicht, dass die Fortschritte der Diagnostik ja häufig eine Klärung bringen, da sie eine schärfere Trennung gewisser Gruppen von Krankheitsformen ermöglichen; aber man muss diesen neuen Einfluss auch bei der Statistik berücksichtigen. Wenn man z. B. jetzt Malaria nur bei Anwesenheit von Parasiten annimmt, so werden natürlich alle anderen Fälle von Fieber intermittirenden Carakters, die man früher als Malaria ansah, weil sie nach dem Gebrauche von Chinin zufällig resp. auf natürlichem Wege heilten, jetzt mit Sicherheit ausgeschlossen; aber in den Statistiken über die Abnahme der Malaria kommt dieser Gesichtspunkt so gut wie garnicht in Betracht.

Ebenso werden jetzt ja wesentlich schärfer als früher die „typhösen (zur Gruppe der akuten fieberhaften Infectionen gehörenden) Krankheiten von einander geschieden und sonstige fieberhafte, mit Benommenheit einhergehende Erkrankungen, die von älteren Aerzten noch — nur wegen des Hauptsymptoms, der Benommenheit, und ohne Rücksicht auf die Verwandtschaft mit dem Abdominaltyphus — als „typhös“ diagnosticirt wurden (Meningitis, Urämie, Acetonämie etc.), relativ früh (z. Th. durch den Augenspiegelbefund) ausgeschaltet. Es lässt sich aber nicht leugnen, dass man nun auch wieder viele Fälle als Typhus (Abortivtyphus) bezeichnet, die ältere Aerzte gastrisches Fieber oder Magenkatarrh nannten. Schon dieser Umstand macht es erklärlich, dass man der Kaltwasserbehandlung in den 70er und 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts so glänzende Erfolge zugeschrieben hat. Welche Aenderung der Diagnostik durch das Postulat des Bacillennachweises bewirkt wird, liegt auf der Hand; denn es hat sich ja schon jetzt die Nothwendigkeit herausgestellt, eine besondere Gruppe, die des Paratyphus, zu schaffen. Ueber die Verhältnisse bei der Diphtherie will ich hier nicht sprechen, da ich darüber schon vorher und a. a. O. mich eingehend genug geäussert habe.

Ich möchte auch über die Veränderungen auf dem Gebiete der constitutionellen Erkrankungen, der Blut- und der nervösen Erkrankungen hier nichts weiter sagen Die Diagnose Bleichsucht ist im letzten Jahrzehnt zweifellos wesentlich seltener geworden, was wohl z. Th. damit zusammenhängt, dass man jetzt die Diagnose der Nervosität mit Vorliebe stellt, vielleicht aber auch auf einen Wechsel in der Dis-



position der Generationen zurückzuführen ist.[1]) Sehr interessant ist auch die Betrachtung der Verschiebungen auf dem Gebiete der Hautkrankheiten und der Lues, seit hier eine besondere Domäne der Specialisten geschaffen worden ist.[2])

So möchte ich hier nur noch kurz die Diagnose der Magenerweiterung erwähnen, die vor 25 Jahren auffallend häufig, z. B. nur aus dem bekannten Plätschergeräusch diagnosticirt wurde, bis sie durch das Schlagwort der nervösen Dyspepsie, der Enteroptose, der An- und Hyperacidität abgelöst wurde. Endlich die des Emphysems, die in den ersten zehn Jahren meiner ärztlichen Thätigkeit auffallend häufiger vorkam als heut, weil man eben einen Theil der Herzkrankheiten (Arteriosclerose, Herzmuskelveränderungen) unter diesen Begriff subsumirte.

Wohin wir auch blicken, wir sehen die ausserordentlich grosse Verschiebung, die nicht selten durch eine bedeutungsvolle Veränderung der objectiven Classificationsmerkmale, aber weit häufiger durch ganz willkürliche subjective Kriterien bewirkt wird, und es ist klar, von welcher Bedeutung diese Verschiebung der Gesichtspunkte für die Schlüsse auf dem Gebiete der Morbidität, für die Auffassung von den Ursachen der Mortalität und für die Ergebnisse der Therapie sein muss.

Wenn man zur Zeit sogar nur auf Veränderungen hin, deren Grösse in direktem Verhältnisse zu der Subjectivität des Beobachters zu stehen scheint, organische Krankheiten, vor allem Herzkrankheiten, diagnosticirt, dann hört jede wissenschaftliche Betrachtung auf; denn der Charakter der für eine Statistik nothwendigen Grundelemente wird so wesentlich verändert, dass alle Daten fortan überhaupt für einen Vergleich unbrauchbar werden. Das erste Erforderniss ist, dass man nur die wirkliche, aus einer krankhaften Disharmonie der inneren und äusseren Arbeit oder der ihnen entsprechenden Reize resultirende, Betriebsstörung und nicht ein angeblich pathognomonisches Symptom, die blosse Abnormität einer einzelnen Function oder gar nur das Ergebniss einer in ihrer Tragweite überschätzten Methode zur Grundlage von weitgehenden diagnostischen Schlüssen macht.

1) O. Rosenbach, Die Entstehung und die hygienische Behandlung der Bleichsucht. Leipzig 1893.

2) Vergl. O. Rosenbach, Das Problem der Syphilis und die Legende von der specifischen Wirkung des Quecksilbers und Jods. Berlin 1903.

XXI.

Experimenteller Beitrag zur Tuberculose-Frage.

Von

Privatdocent Dr. **Felix Klemperer**, Berlin.

I. Versuche zur nachträglichen Immunisirung perlsuchtinficirter Rinder mittelst subcutaner Injection von Menschentuberkelbacillen.

v. Behring's bedeutsame Entdeckung der Immunisirbarkeit des Rindes gegen Perlsuchtinfection durch intravenöse Zufuhr von Menschentuberkelbacillen gab die Möglichkeit, die Frage zu prüfen: Wie wirkt die Behring'sche Immunisirung beim bereits tuberculös inficirten Rinde?

Diese Fragestellung lag mir besonders nahe, da ich vor 12 Jahren bereits in Gemeinschaft mit G. Klemperer „Versuche über das nachträgliche Immunisiren in Infectionskrankheiten" angestellt habe[1]). Wir haben damals bei der durch abgeschwächte Pneumokokken erzielten subacuten Pneumokokkeninfection des Kaninchens constatirt, „dass die unmittelbare nachträgliche Immunisirung heilend zu wirken vermag, wenn nur genügende Mengen der immunisirenden Substanz zugeführt werden". Und gleichzeitig waren damals Brieger, Kitasato und Wassermann auf Grund von Versuchen, die sie im Koch'schen Institute mit Schweinerothlauf angestellt hatten, zu dem Schluss gekommen, „dass es in günstig liegenden, subacut verlaufenden Fällen gelingen kann, durch rapid erzwungenen Eintritt der Immunität mittelst geeignet präparirter Culturen den bereits ausgebrochenen Krankheitsprocess zu coupiren"[2]).

Für Versuche dieser Art bot die tuberculöse Infection des Rindes mit ihrer langsamen Entwicklung und ihrem chronischen Verlauf ganz besonders günstige Bedingungen. Erforderlich war, beim tuberculösen Thier die Immunisirung mittels Menschentuberkelbacillen zur Erhöhung und dauernden Erhaltung ihres Effectes häufig zu wiederholen und quantitativ so weit wie möglich zu steigern. Das schien gefahrlos nur

---

1) Diese Zeitschr. Bd. XX, S. 165 u. Verhdlgn. d. XI. Congr. f. innere Med. 1892.
2) Zeitschr. f. Hyg. u. Infectionskrankh. XII. S. 175.



bei subcutaner Zufuhr der immunisirenden Bakterien möglich und deshalb galt ein erster Versuch der Feststellung, ob die Behring'sche Impfung auch bei subcutaner Einführung des Impfstoffes ihre Wirkung hat.

Kalb 1 (gesundes junges Stierkalb, 180 Pfund schwer),

Temperatur Morgens 38,3—38,5, Abends 38,8—39,0,

erhält am 25. II. 03 subcutan 0,01 g Menschentuberkelbacillen (von einer seit Jahren im Laboratorium fortgezüchteten, wenig virulenten Cultur; in NaCl-Lösung fein vertheilt),

am 4. III. 03 subcutan 0,025 g derselben Cultur,
„ 14. III. 03 „ 0,05 g „ „
„ 4. IV. 03 „ 0,1 g „ „
„ 15. IV. 03 „ 0,1 g „ „

Die Temperaturen sind während der ganzen Zeit normal, nur nach der 4. Injection einige Tage um 40°. An den Injectionsstellen theils keine, theils sehr geringe Anschwellungen, die bald wieder zurückgehen. Drüsenschwellungen nicht nachweisbar.

Am 15. V. 03 subcutane Impfung mit 0,25 ccm einer Aufschwemmung von verkästen Drüsen eines perlsüchtigen Rindes.

Von derselben Aufschwemmung erhalten 2 Meerschweinchen 0,1 und 0,05 ccm subcutan injicirt; das erste stirbt am 4. VI., das zweite am 14. VI., beide allgemein tuberculös. Von den in 10 ccm NaCl-Lösung zerriebenen verkästen Lymphdrüsen des zweiten Meerschweinchens erhält das Kalb 1

am 15. VI. 03 subcutan 0,5 ccm Perlsuchtbacillen-Aufschwemmung injicirt. (2 Controlmeerschweinchen erhalten je 0,1 ccm, sie sterben am 10., bezw. 13. VII. 03 an allgemeiner Tuberculose).

Nach dem 15. V. setzt eine Temperatursteigerung von Morgens ca. 40,0, Abends bis 40,5 ein, die gegen Ende Mai auf 39,2—39,8 (Abends) heruntergeht, durch die Impfung am 15. VI. nicht weiter gesteigert wird, aber erst gegen Ende Juli wieder der Normaltemperatur von 38,5—38,8 Platz machte. An der Injectionsstelle vom 15. V. kommt es zu einer kleinapfelgrossen, ziemlich harten Geschwulst, die sich nur langsam zurückbildet, die Injectionsstelle vom 15. VI. zeigt keine Veränderung.

Im Laufe des Sommers entwickelt sich das Thier vorzüglich, es wächst zusehends, im Herbst ist an keiner Stelle der Haut ein Infiltrat oder sonst eine Veränderung fühlbar. Von Zeit zu Zeit vorgenommene Messungen ergaben normale Temperatur.

Im Frühjahr 04 ist das Thier zu einem kräftigen jungen Bullen von augenscheinlicher Gesundheit herangewachsen (das Gewicht kann in der Stallung auf dem Lande, in der das Thier seit vorigem Herbst untergebracht ist, nicht bestimmt werden).

Am 13. III. 04 subcutane Impfung mit 1 ccm derselben Perlsuchtbacillen-Aufschwemmung, mit der Kalb 6—9 (s. S. 250) geimpft werden.

In den nächsten Tagen an der Injectionsstelle (an der rechten Seite) zunehmende Anschwellung, aus der sich ein stark faustgrosser Abscess entwickelt, welcher am 24. III. eröffnet wird. Im Abscesseiter Tuberkelbacillen.

Am 19. IV. wird das Thier geschlachtet: tuberculöse eitrige Massen an der granulirenden Abscesswunde, tuberculöse Herde in der zugehörigen, auf Faustgrösse vergrösserten Bugdrüse, in zahlreichen Fleischlymphdrüsen, in einzelnen Drüsen am Lungenhilus; die inneren Organe frei von Tuberculose.



Aus diesem Versuch geht hervor, dass die Behring'sche Impfung auch vom Subcutangewebe aus ihre Wirkung entfaltet. Zu demselben Resultate ist Baumgarten gelangt, nach dessen kürzlich erfolgter Mittheilung[1]) „schon eine einmalige subcutane Impfung mit menschlichen Tuberkelbacillen genügt, um diese Immunität gegen Perlsuchtinfection zu bewirken". Bemerkenswerth ist, dass in meinem Versuche die erreichte Immunität nur eine begrenzte Zeit anhielt, nach $^3/_4$ Jahren schützte sie das Thier nicht mehr vor einer erneuten Infection. Dies scheint im Gegensatz zu Baumgarten's Erfahrung zu stehen, bei dessen Rindern die Immunität noch $2^1/_2$ Jahre nach der Präventivimpfung „gegen jede folgende für Controlrinder tödtliche Perlsuchtimpfung" fortbestand. Ob die regelmässige Wiederholung der Perlsuchtimpfung in Baumgarten's Fällen die Immunität aufrecht erhielt und sie bei meinem Thiere erlosch oder sich verringerte, weil es fast 9 Monate ohne Tuberkelbacillenzufuhr blieb, oder ob in meinem Versuche die Vorbehandlung mit den wenig virulenten Bacillen nur eine schwache Immunität erzielte und die dritte Impfung (im März 1904) zur Erkrankung führte, weil sie unverhältnissmässig stark war, stärker als die beiden ersten, bedarf der Aufklärung durch weitere Versuche. Vorläufig jedenfalls liegt kein Grund vor, anzunehmen, dass die Tuberculose-Immunisirung des Rindes durch Menschentuberkelbacillen von den Gesetzen abweicht, die für jede andere bisher untersuchte active Immunisirung durch Bakterien gelten: dass nämlich die Wiederholung der Schutzimpfung mit steigenden Dosen der Bakterien den Grad der Immunität steigert und dass dieser nach Aufhören der Bakterienzufuhr einen allmäligen Nachlass erfährt. In den folgenden Versuchen der nachträglichen Immunisirung perlsuchtkranker, bezw. perlsuchtinficirter Rinder wiederholte ich deshalb die subcutane Zufuhr von Menschentuberkelbacillen in regelmässigen, meist 8tägigen Intervallen und mit steigenden Dosen. Ueber ihren Verlauf geben die nachstehenden Protocolle Auskunft:

a) Versuche an natürlich erkrankten Rindern.

Kuh 1, vom 24. II. 03 an beobachtet, in leidlichem Ernährungszustand, 780 Pfd. schwer. Spärlicher trockener Husten; bei der Auscultation der Lungen werden vereinzelte Rasselgeräusche gehört. Das Euter etwas grösser als normal, lässt im rechten hinteren Viertel deutlich einen fast hühnereigrossen Knoten und links hinten mehrere undeutliche kleine Knötchen durchfühlen. Die Milch, die in den ersten Tagen ziemlich reichlich abgesondert wird (3—4 Liter), enthält regelmässig Tuberkelbacillen in grosser Anzahl.

Temperatur	26. II.	Morgens	39,2	Abends	39,9
	27. II.	„	39,1	„	39,6
	28. II.	„	39,3	„	39,5
	1. III.	„	38,6	„	39,2
	2. III.	„	39,2	„	(fehlt)
	3. III.	„	39.4	„	39,5

1) Berl. klin. Wochenschr. 24. Oct. 1904.



Am 4. III. 03 Morgens: Vorn rechts subcutane Injection von 0,05 gr Menschentuberkelbacillen (von demselben Stamme, der zur Immunisirung von Kalb 1 benutzt ist; die Bakterien sind von Glycerinagarculturen abgestrichen, trocken gewogen, in NaCl-Lösung verrieben).

Temperatur					
	4. III.	Mittags 39,6	Abends 39,4	
	5. III.	Morgens 38,2	" 39,4	
	6. III.	" 39,1	" 39,4	
	7. III.	" 39,0	" 40,2	
	8. III.	" 39,8	" 39,7	
	9. III.	" 40,0	" 40,4	(Anschwellung des
	10. III.	" 40,2	" 38,9	Euters, Kuh frisst
	11. III.	" 39,3	" 40,0	wenig.)
	12. III.	" 40,1	" 40,2	
	13. III.	" 40,2	" 40,2	

In den letzten Tagen zunehmende Anschwellung und Röthung des Euters, rapide Abnahme der Milchsecretion. Husten unverändert spärlich. Sehr geringe Nahrungsaufnahme.

14. III. Vorn links subcutane Injection von 0,1 g Menschentuberkelbacillen (wie am 4. III.).

Temperatur				
	14. III.	Morgens 40,3	Abends 40,2	
	15. III.	" 40,3	" 40,6	
	16. III.	" 40,6	" 40,9	
	17. III.	" 40,5	" 40,5	(Kuh frisst nicht,
	18. III.	" 40,4	" 40,8	steht nicht mehr
	19. III.	" 40,6	" 40,7	auf.)
	20. III.	" 39,7	" 39,6	
	21. III.	" 40,2		

Tod erfolgte am 21. III. Vormittags, nachdem das Euter in den letzten Tagen riesig zugenommen hat, die Milchsecretion vollständig versiegt ist. Die letzten am 15. und 16. III. aus dem Euter entleerten, fast wässrig-klaren, spärlichen Secretmengen zeigten keine Tuberkelbacillen, dagegen reichliche Streptokokkenketten. Section am 23. III. (Thierarzt Dr. Lass): Hochgradige Mastitis, das ganze Euter ist um das vierfache vergrössert, enthält zahlreiche tuberculöse Herde. Das Peritoneum unverändert, nur an der der Leber anliegenden Stelle ein tuberculöser Belag. In der Haube mehrere kleine Löcher und ein grösseres 5 Pfennigstück grosses, veranlasst durch eine (mit dem Futter aufgenommene) Haarnadel, die bei der Rumination mehrmals durch die Magenwand gestossen worden ist.

Tuberculose der Mesenterialdrüsen, der Pleura, der Bronchialdrüsen, des Uterus.

Die subcutanen Impfstellen zeigen keine sichtbaren Veränderungen, ebensowenig die benachbarte Muskulatur. Die Bugdrüsen geschwollen, nicht-tuberculös.

Als Todesursache muss danach die infolge der Verletzung der Magenwand durch den verschluckten Fremdkörper entstandene Septicämie bezeichnet werden. Bemerkenswert ist, dass die Injection am 4. III. keine fieberhafte Reaction herbeigeführt hat; das am 7. III. einsetzende Fieber ist auf die Mastitis zu beziehen, es wurde durch die zweite Injection am 14. III. nicht gesteigert.

[**Kuh 2**, von gutem Ernährungszustand, wird am 3. V. 03 mit hohem Fieber (40,7) eingestellt und erliegt bereits am 6. V., ehe eine Injection vorgenommen ist, nach Ansicht des behandelnden Thierarztes in Folge einer auf dem Transport per Bahn acquirirten acuten Lungenseuche.]



Kuh 3, am 2. IX. 03 erworben, in sehr elendem Zustande, enorm abgemagert, der Leib etwas aufgetrieben. Unregelmässiges abendliches Fieber (um 40°), Husten, Durchfälle.

Das Euter giebt sehr spärlich Milch, in der Tuberkelbacillen nicht nachgewiesen werden.

Die Kuh wird am 13. IX. aus der bisherigen Stallung in der Stadt auf das Land (Heinersdorf, Stallungen des Thierarztes Dr. Jost) überführt, wo sie tagsüber im Freien ist.

14. IX. 03 subcutane Injection von 0,05 g Menschentuberkelbacillen (von dem bei Kalb 1 und Kuh 1 benutzten Stamm).

Temperatur	15. IX.	Morgens	39,2	Abends	39,9
	16. IX.	„	39,1	„	39,4
	17. IX.	„	38,9	„	40,0
	18. IX.	„	39,2	„	39,5
	19. IX.	„	38,8	„	40,1

20. IX. 03 subcutane Injection von 0,1 g Menschentuberkelbacillen (wie am 14. IX.)

Temperatur	21. IX.	Morgens	38,9	Abends	39,5
	22. IX.	„	39,0	„	39,2
	23. IX.	„	38,8	„	39,9
	24. IX.	„	39,0	„	39,5
	25. IX.	„	39,6	„	40,0
	26. IX.	„	39,5	„	39,8

27. IX. 03 intravenöse Injection von 0,05 g derselben Bacillen wie am 14. und 20. IX. in 5 ccm NaCl-Lösung.

Die Injection wird anscheinend gut vertragen. Die Kuh, die sich auf dem Lande etwas erholt, zuletzt fast normale Stuhlgänge hat und besser frisst, ist am 27. und 28. anscheinend unverändert (Temperaturen 39,6 und 40,2, bezw. 39,4 und 39,5). Am 28. IX. Nachmittags beginnen zu allgemeiner Ueberraschung (auch des Thierarztes und des erfahrenen Wärters, die von dem trächtigen Zustand der Kuh nichts wussten) Wehen, am 29. IX. extrahirt Herr Dr. Jost nach vorheriger Wendung ein totes Kalb. Am 30. IX. Temperatur 38,4, Abends 38,8; übelriechender Genitalausfluss. Am 2. X. Exitus.

Bei der Section am 3. X. finden sich an den Pleuren und dem Peritoneum, in geringerem Grade in den Lungen tuberculöse Veränderungen, die von dem gewohnten Befunde der Perlsucht in nichts abweichen. Im Uterus verjauchte Placentarreste.

Kuh 4, ebenfalls Anfang September 03 erworben, sieht noch weit elender aus als Kuh 3, zum Gerippe abgemagert, Temperaturen von 38—38,6, beständige profuse Durchfälle, die nur durch grosse Gaben von Opium und Tannalbin in Schranken gehalten werden.

Erhält Injectionen am:

14. IX. 03	subcutan	von	0,05 g	Menschentuberkelbacillen	(wie bei Kuh 3)
20. IX. 03	„	„	0,1	„	„
27. IX. 03	intravenös	von	0,05	„	„
7. X. 03	„	„	0,1	„	„

Die Temperaturen halten sich nach den Subcutaninjectionen unverändert um 38,5, nach den intravenösen wird einige Male 39 überstiegen. Im Uebrigen keinerlei Zeichen irgend welcher localer oder allgemeiner Reaction nach den Injectionen. Das gesammte Verhalten und Befinden der Kuh erscheint unverändert, bis in der Nacht vom 13. zum 14. October ziemlich unerwartet der Exitus erfolgt.

Die Section (15. X.) ergiebt vorgeschrittenste allgemeine Tuberculose, nirgends frisch-entzündliche Erscheinungen. An den Stellen der Subcutaninjectionen ist keine Veränderung zu erkennen.

In diesen Versuchen erscheint mir vor allem bemerkenswerth das Ausbleiben jeder stärkeren Reaction bei den perlsüchtigen Thieren nach der Injection der Menschentuberkelbacillen; die Temperatur der Thiere ging nach den Injectionen theils gar nicht, theils nur vorübergehend um wenige Decigrade in die Höhe. Dieses Resultat war insofern überraschend, als es einer Angabe v. Behring's zu widersprechen scheint, welcher die Tuberculoseimpfung der Rinder in die allerersten Lebensmonate verlegte, weil er bei der Impfung älterer Kälber mit Menschentuberkelbacillen des öfteren acute Reactionen nach Art der Tuberculinreaction sah, die er damit in Zusammenhang bringt, dass diese Kälber bereits Tuberkelbacillen aufzunehmen Gelegenheit gehabt hätten, wenn sie auch noch nicht tuberculös waren[1]). Wahrscheinlich hängt dies Ausbleiben einer fieberhaften Reaction in meinen Versuchen mit der subcutanen Zufuhr und der dadurch bedingten langsameren Resorption der Bacillen zusammen (dass bei Kuh 3 und 4 auch nach der intravenösen Injection keine besondere Reaction auftrat, ist dann wohl durch die überaus vorgeschrittene Erkrankung, die zu einer Giftgewöhnung geführt hat, zu erklären). Jedenfalls habe ich dasselbe Verhalten, d. h. das Vertragen der subcutan eingeführten Tuberkelbacillen ohne acute Reaction, in allen späteren Versuchen sowohl am experimentell inficirten Kalbe, wie am Menschen wieder gefunden. — Im übrigen ergeben die vorstehenden drei Versuche kein Resultat, ein Einfluss der Menschentuberkelbacillen-Zufuhr auf die Tuberculose der Rinder war nicht zu constatiren. Da die Thiere jedoch theils durch intercurrente Erkrankungen vorzeitig starben, theils wegen zu weit vorgeschrittener Tuberculose von vornherein für den Versuch ungeeignet waren, darf hieraus keineswegs der Schluss auf Unwirksamkeit der Immunisirungsbehandlung gegenüber der Tuberculose des Rindes gezogen werden. Die Resultate der folgenden Versuche an künstlich inficirten Kälbern lassen einen Erfolg derselben bei Wiederholung der Versuche an geeigneterem Thiermaterial vielmehr als möglich und sogar wahrscheinlich erscheinen.

b) Versuche an experimentell inficirten Kälbern.

Da es mir nicht gelang, für den Versuch geeignete Thiere, d. i. solche im allerersten Stadium der tuberculösen Erkrankung, aufzutreiben, ging ich dazu über, die Versuche an gesunden Thieren fortzusetzen, die ich selbst inficirte, bei denen ich also die Nachbehandlung alsbald nach der Infection beginnen konnte.

Zur Infection benutzte ich Perlsuchtmaterial (tuberculöse Lymphdrüsen vom Rinde), das jedesmal frisch vom Schlachthof geholt wurde,

1) Berl. klin. Wochenschr. 1903. No. 11 u. a. a. Orten.

theils direct, indem ich es in Kochsalzlösung aufschwemmte, theils nach einmaliger Passage durch Meerschweinchen. In letzterem Falle wurde das Rinderdrüsenmaterial auf Meerschweinchen subcutan (am Bauche) verimpft; nach 3—4 Wochen, wenn die Inguinaldrüsen des geimpften Meerschweinchens beiderseits etwa bohnen- bis haselnussgross geschwollen waren, wurde dasselbe getödtet, die Drüsen (bisweilen auch die Milz) steril entnommen, in sterilisirter Reibschale zerkleinert und gründlich zerrieben, dann in 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung (mit einem Formalinzusatz von 1 : 4000) aufgeschwemmt, diese Aufschwemmung durch einen sterilen Gazefilter filtrirt. Die so gewonnene grauröthliche, gleichmässig trübe Flüssigkeit enthielt gewöhnlich sehr reichlich Tuberkelbacillen, die also jedesmal mit einmaliger Meerschweinchen-Passage direct vom Rinde stammten; im Uebrigen war sie keimfrei, beim Ausstrich auf Gelatine- und Agarröhrchen wuchs nichts.

In gleicher Weise wurde das Material zur nachträglichen Impfung mit Menschentuberkelbacillen gewonnen, indem frisches Sputum von Phthisikern, sauber entleert und in der bekannten Weise gewaschen, auf Meerschweinchen übertragen und deren Lymphdrüsen nach ca. 4 Wochen in der eben beschriebenen Weise präparirt wurden.[1]) Für jede Impfung wurde ein neues Meerschweinchen, das mit frischem Sputum inficirt war, getödtet; jedesmal enthielt also der Impfstoff die Menschentuberkelbacillen in erster Generation, durch eine Meerschweinchen-Passage unmittelbar vom tuberculösen Menschen stammend. Damit war auf der einen Seite eine kräftige Virulenz der Tuberkelbacillen gewährleistet gegenüber der geringeren Virulenz der in den bisherigen Versuchen (s. oben) verwandten Agarcultur von Menschentuberkelbacillen. Auf der anderen Seite schien mir der besondere Character der jedesmaligen Tuberkelbacillen als Menschen-, bezw. Rindertuberkelbacillen auf diese Weise am sichersten gewahrt. Seit Koch's epochemachendem Londoner Vortrag steht die Frage zur Discussion, die auch heute noch nicht übereinstimmend beantwortet wird, ob Menschen- und Rindertuberkelbacillen artgleich oder artverschieden sind. Indem ich, wie in einer früheren Arbeit ausgeführt[2]), mich auf den Boden Derjenigen stellte, welche alle Tuberkelbacillen für artgleich und physiologisch zusammengehörig, für Standortsvarietäten im Sinne Hüppe's[3]) ansehen, durfte ich folgern: Je unmittelbarer ein Tuberkelbacillenstamm dem thierischen, bezw. menschlichen Organismus entstammt, um so ausgesprochener ist seine Anpassung an diesen Organismus, um so ausschliesslicher seine Pathogenität eben für diese Thierart; ist es auch bisher nicht sicher gelungen, eine Abart von Tuberkelbacillen in die andere überzuführen,

1) Dieser Theil der Arbeit wurde im Laboratorium des Instituts für medicinische Diagnostik ausgeführt; der Assistentin desselben, Frau G. Joel, bin ich für ihre wirksame Unterstützung zu vielem Dank verpflichtet.

2) Diese Zeitschr. Bd. 48. H. 3 u. 4. S. 257 u. ff.

3) Berl. klin. Wochenschr. 1901. No. 34.



so ist doch mit dieser Möglichkeit zu rechnen und die Züchtung auf künstlichen Nährböden könnte einen — wenn auch unmerklich kleinen — Schritt auf diesem Wege darstellen; je häufiger ein Tuberkelbacill auf künstlichen Nährböden von Cultur auf Cultur fortgezüchtet wird, um so mehr würde er seinem ursprünglichen thierischen, bezw. menschlichen Nährboden entfremdet, ich möchte sagen, saprophytisirt werden. Aus dieser (wie ich wohl weiss, hypothetischen) Ueberlegung heraus benutzte ich zur Nachbehandlung der Thiere in den folgenden Versuchen nicht den Behring'schen Impfstoff oder sonst eine Reincultur von Menschentuberkelbacillen, sondern die Aufschwemmung von Lymphdrüsen mit phthisischem Sputum inficirter Meerschweinchen. Diese Impfflüssigkeit enthielt in jedem Falle Menschentuberkelbacillen, welche in 1. Generation direct von tuberculösen Menschen stammten und keinen künstlichen Nährboden berührt hatten. Die Tuberkelbacillen waren darin in weit geringerer Menge vorhanden, als in der von den Perlsucht-Meerschweinchen in derselben Weise gewonnenen Infectionsflüssigkeit; immerhin war ihre Zahl nicht gering und im Grossen und Ganzen eine gleichmässige, so dass eine ungefähre Zählung der Bacillen und eine gewisse Dosirung des Impfstoffes möglich war.

Kalb 2 und 3

erhalten am 30. XII. 03 vorn rechts am Halse subcutan je $1^1/_2$ ccm einer Aufschwemmung von Perlsuchtbacillen. (Meerschweinchen am 8. XII. mit frischem Perlsuchtmaterial geimpft, getödtet 29. XII. Seine Drüsen und Milz — etwas über 2 g Substanz — in 10 ccm steriler Kochsalzlösung verrieben; das trübe Filtrat enthält zahllose Tuberkelbacillen. Damit ausser Kalb 2 und 3 eine Maus und ein Meerschweinchen geimpft, erstere † 3. I., letzteres 23. I. 03.)

	Kalb 2	Kalb 3
21. XII.	39,1	39,3
22. XII.	39,1	39,2
30. XII.	39,0	39,0
31. XII.	39,4	39,1
1. I. 04	38,6	38,6
2. I.	38,4	38,5

Bei beiden Thieren entwickelt sich wenige Tage nach der Infection ein fühlbarer Knoten an der Impfstelle, der bis zum

10. I. 04 bei Kalb 2 zu einer kleinapfelgrossen harten Geschwulst heranwächst, bei Kalb 3 eine kleinere, mehr diffuse Anschwellung bildet. Beide Thiere munter, fieberlos, fressen gut.

10. I. 04. Kalb 2 erhält vorn links am Halse subcutan 5 ccm Menschentuberkelbacillen-Aufschwemmung (von den Lymphdrüsen eines mit Sputum inficirten Meerschweinchens — s. oben).

Kalb 3 bleibt als Controlthier unbehandelt.

20. I. 04. Kalb 2 erhält subcutan vorn links (oberhalb der etwas infiltrirten Partie der vorigen Einspritzung) 5 ccm Aufschwemmung von Menschentuberkelbacillen (präparirt wie am 10. I.).

Die Geschwulst rechts vorn am Halse ist bei Kalb 2 faustgross geworden, bei Kalb 3 ist sie tiefer gelegen, kleinapfelgross.



Temperatur von Kalb 2 am		Kalb 2		Kalb 3
20. I.	Abends	39,1		38,8
21. I.	Morgens	38,9		38,7
22. I.	„	38,7		38,7
23. I.	„	38,5		38,6

27. I. 04. Kalb 2 erhält 5 ccm Menschentuberkelbacillen-Aufschwemmung (wie 10. I. und 20. I.) subcutan injicirt.

Geschwulst bei Kalb 2 rundlich abgegrenzt, dicht unter der Haut gelegen, hart, nicht fluctuirend, bei Kalb 3 tiefer, diffuser, nach vorn und hinten einen strangartigen Fortsatz aussendend. Rechte Bugdrüse bei Kalb 3 mässig angeschwollen, bei Kalb 2 nicht.

Temperaturen	Kalb 2	Kalb 3
28. I.	39,1	38,8
29. I.	39,3	38,7
30. I.	39,2	38,5
31. I.	39,0	38,4
1. II.	38,8	38,6
2. II.	38,7	38,5

Die Impfungen mit Menschentuberkelbacillen werden bei Kalb 2 in derselben Weise wie am 10., 20. und 27. I. wiederholt und zwar die

4.	Impfung	mit	5 ccm	am 3. II.
5.	„	„	7,5 „	„ 10. II.
6.	„	„	7,5 „	„ 17. II.
7.	„	„	10 „	„ 6. III.
8.	„	„	10 „	„ 13. III.
9.	„	„	10 „	„ 24. III.
10.	„	„	10 „	„ 1. IV.
11.	„	„	10 „	„ 8. IV.

Die Temperaturen sind bei	Kalb 2	Kalb 3
am 4. II.	38,9	39,0
5. II.	39,0	38,8
6. II.	38,8	38,9
7. II.	38,6	38,7
11. II.	38,7	38,7
12. II.	38,5	38,6
18. II.	39,3	38,7
19. II.	38,9	38,6
20. II.	39,7	39,1
21. II.	39,3	38,6
7. III.	39,6	38,1
8. III.	39,0	38,5
9. III.	38,8	38,4
10. III.	38,6	38,5
14. III.	39,5	38,6
15. III.	39,2	38,7
16. III.	38,8	38,5
25. III.	39,2	38,0
26. III.	38,9	38,2
27. III.	38,8	38,3
2. IV.	39,6	38,8
3. IV.	39,5	38,9
4. IV.	39,4	38,8
9. IV.	39,2	38,5



Die Temperaturen sind bei	Kalb 2	Kalb 3
am 10. IV.	39,0	38,7
11. IV.	38,7	38,8
14. IV.	38,9	38,3

Der Tumor rechts vorn am Halse hat sich bei Kalb 2 Anfang Februar etwas verkleinert, die Bugdrüsen sind nicht vergrössert. Bei Kalb 3 breitet sich die Infiltration langsam aus, die rechte Bugdrüse ist kleinfaustgross. Im Uebrigen beide Thiere ganz munter.

Anfang März: Der Tumor bei Kalb 2 wird kleiner und oberflächlicher, keine Drüsenanschwellung. Bei Kalb 3 ist der Befund unverändert. An den Stellen der Nachimpfungen bei beiden Thieren nur gelegentlich geringe und bald wieder abnehmende Anschwellung, sonst keine Veränderungen.

Ende März: Bei Kalb 2 rechts vorn am Halse nur noch ein nussgrosser, umschriebener Tumor fühlbar, beide Bugdrüsen sind normal gross; bei Kalb 3 rechts vorn am Halse Infiltrat in handtellergrosser Ausdehnung, rechte Bugdrüse gut apfelgross, auch die linke wallnussgross. (Bei Kalb 2 hat sich an der Impfstelle vom 24. III. links hinten eine Schwellung entwickelt, die Anfang April faustgross ist und fluctuirt, am 8. IV. geöffnet wird: Der Eiter enthält reichlich Staphylokokken, spärliche Tuberkelbacillen.)

Mitte April: Bei Kalb 2 ausser einem kleinnussgrossen, ganz oberflächlich gelegenen harten Knoten vorn rechts am Halse nichts fühlbar (der Abscess an der hinteren linken Seite heilt). Bei Kalb 3 ausgebreitete Schwellung rechts vorn bis zur faustgrossen Bugdrüse reichend, linke Bugdrüse kleinapfelgross. Beide Thiere munter, fressen gut, doch ist in der letzten Zeit Kalb 3 im Wachsthum sichtlich gegen 2 zurückgeblieben.

Am 19. IV. werden beide Kälber geschlachtet: Kalb 2 wird tuberculosefrei befunden, der kleine Knoten rechts vorn am Halse enthält eine eingedickte eitrige Masse, deren Verimpfung auf Meerschweinchen keine Tuberculose ergiebt. Bei Kalb 3 finden sich ausgebreitete verkäste tuberculöse Massen an der Impfstelle, Tuberculose beider Bugdrüsen, zahlreiche tuberculöse Drüsen im vorderen Mediastinum; die Bronchialdrüsen, ebenso die Abdominallymphdrüsen an der Porta hepatis, im Mesenterium etc., zum Theil stark geschwollen, auf dem Durchschnitt deutlich tuberculös; einzelne kleine tuberculöse Herde in dem Lungengewebe.

Kalb 6—9

werden am 13. III. 04 mit Perlsuchtbacillen-Aufschwemmung (von Lymphdrüsen eines mit frischem Perlsuchtmaterial geimpften Meerschweinchens) inficirt, und zwar erhält

Kalb 6 und 7 je 1,0 ccm intravenös,
Kalb 8 1,5 „ intraperitoneal,
Kalb 9 2,0 „ subcutan.

	Kalb 6	Kalb 7	Kalb 8	Kalb 9
Temperaturen am 12. III.	38,5	38,4	38,6	38,4
14. III.	39,8	40,4	39,1	38,6
15. III.	39,5	39,8	39,1	38,5
16. III.	39,6	39,2	39,0	38,7
17. III.	39,2	39,3	39,5	38,5

Am 17. III. erhalten Kalb 7 und 8 subcutan je 5 ccm Menschentuberkelbacillen-Aufschwemmung (vom mit phthisischem Sputum geimpften Meerschweinchen).

	Kalb 6	Kalb 7	Kalb 8	Kalb 9
18. III.	38,8	39,3	39,5	38,5
19. III.	38,8	39,0	39,8	38,4



	Kalb 6	Kalb 7	Kalb 8	Kalb 9
20. III.	38,6	39,6	40,0	38,4
21. III.	39,7	40,0	40,5	38,5
22. III.	39,3	40,2	39,5	38,6
23. III.	39,5	39,9	39,1	38,7
24. III.	39,7	40,0	39,5	38,6

Am 24. III. erhalten Kalb 7 und 8 subcutan je 5 ccm Menschentuberkelbacillen-Aufschwemmung.

	Kalb 6	Kalb 7	Kalb 8	Kalb 9
25. III.	39,9	40,1	39,9	38,6
26. III.	40,0	39,8	39,5	38,8
27. III.	40,1	39,9	39,9	38,8
28. III.	39,9	39,9	39,8	38,9
29. III.	40,2	40,5	39,3	38,8
30. III.	40,5	40,8	39,4	39,1
31. III.	41,2	40,5	39,0	39,3

Alle 4 Kälber sind munter, fressen gut, Kalb 6 und 7 husten etwas, bei Kalb 9 ist an der Impfstelle vom 13. III. rechts vorn am Halse eine apfelgrosse Geschwulst herangewachsen, die rechte Bugdrüse ist deutlich vergrössert.

Am 1. IV. erhalten Kalb 7—9 subcutan je 5 ccm Menschentuberkelbacillen-Aufschwemmung.

	Kalb 6	Kalb 7	Kalb 8	Kalb 9
1. IV.	40,9	41,0	39,4	39,4
2. IV.	41,1	41,0	39,0	39,5
3. IV.	40,0	40,9	39,4	39,3
4. IV.	40,1	40,9	39,0	39,0
5. IV.	41,8	40,8	38,8	38,9
6. IV.	41,3	40,9	38,9	39,0
7. IV.	40,9	40,8	39,0	38,9

Kalb 6 und 7 husten viel, sind stark dyspnoisch, Kalb 8 und 9 erscheinen gesund, die Schwellungen bei Kalb 9 haben kaum zugenommen.

Am 8. IV. erhalten Kalb 7—9 subcutan je 7,5 ccm Menschentuberkelbacillen-Aufschwemmung.

	Kalb 6	Kalb 7	Kalb 8	Kalb 9
9. IV.	40,5	40,7	39,4	39,0
10. IV.	40,4	40,9	39,3	39,1
11. IV.	40,4	38,5	40,4	38,9
12. IV.	39,9	38,3	40,2	38,7
13. IV.	38,5	38,0	40,0	39,3
14. IV.	38,5	—	39,7	39,0

Bei Kalb 6 und 7 hat der Husten und die Dyspnoe rapide zugenommen, die Athmung ist zuletzt röchelnd, die Thiere stehen am 13. IV. nicht mehr auf, Kalb 7 stirbt am 13. IV., Kalb 6 in der Nacht zum 15. IV. Die Section (am 14., bezw. 15. IV.) ergiebt bei beiden Thieren zahllose kleinste und grössere tuberculöse Herde (mit enormem Tuberkelbacillengehalt) in den Lungen, welche nur an vereinzelten Stellen Luftgehalt aufweisen; die Unterleibsorgane erscheinen makroskopisch normal.

Kalb 8 ist anscheinend gesund, bei Kalb 9 der Tumor am Halse nicht weiter vergrössert, die rechte Bugdrüse ist auf Kartoffelgrösse gewachsen.

Am 15. IV. erhalten Kalb 8 und 9 subcutan je 10 ccm Menschentuberkelbacillen-Aufschwemmung.



	Kalb 8	Kalb 9
16. IV.	39,6	39,5
17. IV.	39,5	39,3
18. IV.	39,5	39,3
19. IV.	39,4	39,0
20. IV.	39,4	39,1
21. IV.	39,7	38,9
22. IV.	39,9	38,7
23. IV.	40,1	38,7
24. IV.	40,0	38,8
25. IV.	39,9	38,6
26. IV.	40,2	38,8
27. IV.	39,9	38,8
28. IV.	39,8	38,6

Am 29. IV. erhalten Kalb 8 und 9 subcutan je 10 ccm Menschentuberkelbacillen-Aufschwemmung.

	Kalb 8	Kalb 9
29. IV.	40,2	39,2
30. IV.	40,1	39,3
1. V.	40,0	39,5
2. V.	39,9	38,9
3. V.	39,8	38,8
4. V.	39,7	38,6
5. V.	39,7	38,9

Am 6. V. erhalten Kalb 8 und 9 subcutan je 10 ccm Menschentuberkelbacillen-Aufschwemmung.

	Kalb 8	Kalb 9
6. V.	40,9	39,0
7. V.	39,9	38,9
8. V.	39,0	39,5
9. V.	38,7	39,9
10. V.	38,6	40,0
11. V.	38,8	39,8

Seit Anfang Mai ist Kalb 8 sichtlich krank, es geht etwas steif, frisst schlecht. Kalb 9 äusserlich unverändert.

Am 12. V. erhalten Kalb 8 und 9 subcutan je 10 ccm Menschentuberkelbacillen-Aufschwemmung.

	Kalb 8	Kalb 9
12. V.	38,9	39,9
13. V.	38,7	39,8
14. V.	38,5	40,0
15. V.	38,9	39,6
16. V.	38,5	39,8
17. V.	38,3	39,5
18. V.	38,1	39,7

Seit dem 15. V. langsam zunehmende Auftreibung des Leibes bei Kalb 8, das sich nur schwerfällig und mühsam bewegt, am 19. V. nicht mehr aufsteht. Der Tod erfolgt am 17. V. Die Section ergiebt allgemeine Peritoneal- und Intestinaltuberculose, die Lymphdrüsen auch in der Brusthöhle, desgl. die Bugdrüsen tuberculös.

Am 19. V. erhält Kalb 9 subcutan 10 ccm Menschentuberkelbacillen-Aufschwemmung.



Die Temperatur von Kalb 9 bewegt sich andauernd zwischen 39,5 und 40,0, das Thier erscheint äusserlich gesund, frisst gut und wächst heran, der Herd rechts am Halse ist noch von derselben Beschaffenheit wie am Anfang, die rechte Bugdrüse hat sich weiter auf Faustgrösse vergrössert. Kalb 9 wird am 27. V. getödtet. An der Injectionsstelle ein abgekapselter Abscess, in dem Tuberkelbacillen nachgewiesen werden. Die rechte Bugdrüse mit reichlichen tuberculösen Herden durchsetzt, vereinzelte Mediastinal- und Bronchialdrüsen tuberculös, die meisten nicht geschwollen, auf dem Durchschnitt von normalem Aussehen. Die Lungen frei, auf dem rechten Rippenfell spärliche tuberculöse Eruptionen. Bauchfell, Milz, Mesenterialdrüsen etc. frei.

Kalb 10—12

erhalten am 6. V. 04 vorn rechts am Halse subcutan je 1 ccm Rindertuberkelbacillen-Aufschwemmung (von Lymphdrüsen eines mit Perlsuchtmaterial inficirten Meerschweinchens) und am 12. V. 04 vorn links je 1 ccm einer (frisch bereiteten) gleichen Aufschwemmung.

Bei allen drei Kälbern entwickeln sich rechts und links vorn fühlbare Knoten, die nach 14 Tagen zwischen Wallnuss- und Kleinapfelgrösse haben. Kalb 10 bleibt als Controlthier unbehandelt, bei Kalb 11 und 12 wird am 27. V. mit der Nachbehandlung begonnen, und zwar erhält Kalb 11 eine Aufschwemmung von Menschentuberkelbacillen (die in der oben beschriebenen Weise gewonnen wird), Kalb 12 von Agarculturen abgestrichene, in Kochsalzlösung aufgeschwemmte Fischtuberkelbacillen (welche für Meerschweinchen nicht pathogen sind, auf Nährböden innerhalb 24 Stunden reichlich angehen und mit gelblichem Farbenton wachsen).

		Kalb 10	Kalb 11	Kalb 12
Temperatur am	6. V.	39,4	39,5	40,0
	7. V.	39,2	39,3	39,4
	8. V.	39,1	39,2	39,2
	13. V.	38,7	38,4	38,9
	14. V.	38,5	38,4	38,7
	16. V.	38,3	38,3	38,5

Am 27. V. erhält Kalb 11 subcutan 10 ccm Menschentuberkelbacillen-Aufschwemmung, Kalb 12 2 Culturen Fischtuberkelbacillen.

Die Bugdrüsen aller 3 Kälber sind deutlich geschwollen, die localen Veränderungen an den Infectionsstellen ungefähr gleich.

		Kalb 10	Kalb 11	Kalb 12
Temperatur am	28. V.	38,5	39,6	40,6
	29. V.	38,4	39,4	40,5
	30. V.	38,5	39,3	40,5
	31. V.	38,7	39,5	39,4

Am 5. VI. Injection bei Kalb 11 und 12 wie am 27. V.

	Kalb 10	Kalb 11	Kalb 12
6. VI.	38,5	39,6	39,7
7. VI.	38,6	39,4	39,9
8. VI.	38,7	38,9	40,2
9. VI.	38,7	39,0	40,1
10. VI.	38,5	39,4	40,0
11. VI.	39,1	39,2	39,9
12. VI.	39.0	39,3	39,7

Am 16. VI. 3. Subcutaninjection: bei Kalb 11 von 10 ccm Menschentuberkelbacillen-Aufschwemmung, bei Kalb 12 von 3 Culturen Fischtuberkelbacillen.



	Kalb 10	Kalb 11	Kalb 12
17. VI.	38,6	39,0	39,0
18. VI.	38,8	39,2	39,2
19. VI.	39,0	39,1	39,5
20. VI.	39,2	39,0	39,7
21. VI.	39,1	39,1	39,7
22. VI.	39,0	39,0	39,6
23. VI.	39,1	39,0	39,6

Am 28. VI. 4. Injection bei Kalb 11 wie früher, bei Kalb 12 5 Culturen Fischtuberkelbacillen.

Temperaturen:			
29. VI.	39,0	39,1	40,0
30. VI.	38,9	39,1	40,0
1. VII.	39,2	39,0	39,4
2. VII.	39,2	38,7	39,4
3. VII.	38,9	38,9	39,7
4. VII.	38,7	39,0	39,8
5. VII.	38,6	39,0	39,7

Die Tumoren an den Infectionsstellen haben sich verschieden entwickelt, sie sind bei Kalb 10 am stärksten, bei 11 und 12 weniger vorgeschritten. Kalb 10 und 12 husten, Kalb 10 bleibt sichtlich in der Ernährung zurück, Kalb 11 gedeiht am besten.

Am 14. VII. 5. Injection wie am 28. VI.
Am 22. VII. 6. Injection „ „ „
Am 28. VII. 7. Injection „ „ „

Temperaturen:			
15. VII.	39,0	39,1	39,6
16. VII.	38,9	39,0	39,7
17. VII.	39,1	38,8	39,4
18. VII.	39,2	38,9	39,6
19. VII.	39,1	38,8	39,3
20. VII.	39,1	39,0	39,0
21. VII.	39,0	38,9	39,0
22. VII.	38,8	39,0	39,0
23. VII.	38,6	38,9	38,9
24. VII.	39,0	39,3	39,1
28. VII.	39,0	38,5	39,0
29. VII.	39,1	38,8	39,1
30. VII.	38,9	39,0	39,0
31. VII.	39,0	38,9	39,0
1. VIII.	39,0	38,9	39,1
2. VIII.	39,1	38,7	39,2
3. VIII.	38,9	39,0	39,0

Ende August, nach mehrwöchentlicher Ferienunterbrechung, erscheint der Unterschied zwischen den 3 Thieren augenfälliger, als vorher: Kalb 11 sieht am besten aus, Kalb 10 ist erheblich abgemagert und hustet viel, bei Kalb 12 in der letzten Zeit wenig Husten beobachtet. Die Palpation der Infectionsstellen und Bugdrüsen ergiebt ungefähr dieselben Verhältnisse wie vorher, nirgends ist eine wesentliche Vergrösserung eingetreten.

Am 23. VIII. 8. Injection bei Kalb 11 und 12 wie früher.
„ 31. VIII. 9. „ „ „ 11 „ 12 „ „
„ 7. IX. 10. „ „ „ 11 „ 12 „ „
„ 21. IX. 11. „ „ „ 11 „ 12 „ „
„ 28. IX. 12. „ „ „ 11 „ 12 „ „



Temperaturen:			
24. VIII.	38,7	38,3	39,0
25. VIII.	38,8	38,4	39,1
26. VIII.	38,6	38,2	38,9
1. IX.	38,9	38,7	39,0
2. IX.	38,7	38,5	38,9
3. IX.	38,6	38,5	39,0
8. IX.	38,9	39,2	39,0
9. IX.	38,9	38,9	39,1
10. IX.	38,7	38,8	39,0
22. IX.	38,4	38,9	39,0
23. IX.	38,5	39,1	39,1
24. IX.	38,3	38,9	39,1
29. IX.	38,1	38,9	39,1
30. IX.	38,0	38,7	39,0
1. X.	38,6	38,5	39,0
2. X.	38,7	38,7	39,1
3. X.	38,7	38,7	39,0

In den letzten Monaten sind keine weiteren Veränderungen an den Thieren eingetreten, nur Kalb 10 hustet und ist viel magerer wie die beiden anderen, von denen Kalb 11 das kräftigere ist; im Uebrigen erscheinen alle drei munter und fressen gut. Sie werden am 24. X. geschlachtet. Es finden sich bei Kalb 10 und 12 tuberculöse Herde in allen Drüsen des Körpers, in den Lungen, bei Kalb 10 auch der Milz etc., doch ist ein Unterschied unverkennbar: bei Kalb 10 ist die Erkrankung verbreiteter und vorgeschrittener. Kalb 11 zeigt nur an den Infectionsstellen verkäste Massen und stärkere tuberculöse Herde in beiden Bugdrüsen, während die weiteren Lymphdrüsen frei erscheinen und in den Lungen und an den serösen Häuten nur ganz spärliche Erkrankung sich findet; die Unterleibsorgane sind frei von Tuberculose. Der begutachtende Thierarzt spricht sich dahin aus, dass Kalb 11 als vollwerthig, für den Verkehr brauchbar anzusehen, Kalb 12 zum Sterilisiren zu überweisen, Kalb 10 dagegen zu vernichten sei.

Aus diesen Versuchen ergiebt sich meines Erachtens ein deutlicher Einfluss der nachträglichen Immunisirung mit Menschentuberkelbacillen auf die tuberculöse Infection des Kalbes. Im ersten Versuch (an Kalb 2), bei dem die nachträgliche Immunisirung 10 Tage nach der Infection einsetzt, wird die geringe locale Affection zum Stillstand und zur Rückbildung gebracht, das Thier bleibt gesund, während das Controlthier tuberculös wird. Die weiteren Versuche lehren freilich, dass die Wirkung der nachträglichen Immunisirung eine begrenzte ist: die intravenöse und intraperitoneale Infection (bei Kalb 7 und 8) wird in ihrem schnellen und letalen Verlauf nicht aufgehalten und auch die stärkere subcutane Infection (bei Kalb 9) wird durch die 18 Tage nach der Infection beginnende Immunisirungsbehandlung nicht mehr unschädlich gemacht. Immerhin ist in der letzten Versuchsreihe, bei der eine zweimalige Infection stattfand und der Beginn der Nachbehandlung 21 Tage nach der ersten Infection liegt, eine Hemmung und Abschwächung des Krankheitsverlaufs unverkennbar.

Es muss weiterer Prüfung durch systematische Versuche an einem grösseren Thiermaterial vorbehalten bleiben, festzustellen, wie lange nach



der Infection des Rindes eine nachträgliche Immunisirung noch möglich ist und welcher besonderen Abstimmung zwischen der Intensität der Infection und der der Immunisirung es zu ihrem Gelingen bedarf. Als sichergestellt aber darf bereits nach den vorliegenden Versuchen das principielle Ergebniss bezeichnet werden: dass die nachträgliche Immunisirung des perlsuchtinficirten Rindes überhaupt möglich ist und die Immunisirungsbehandlung mittels Menschentuberkelbacillen auf die Tuberculose des Rindes einen abschwächenden und hemmenden Einfluss auszuüben vermag.

II. Ueber die Unschädlichkeit subcutan eingeführter Rindertuberkelbacillen beim gesunden und tuberculösen Menschen.

Mit Koch's bekanntem Londoner Vortrag und der sich anschliessenden Entdeckung v. Behring's sind die bakteriotherapeutischen Bestrebungen gegenüber der Tuberculose in eine neue Phase getreten.

Koch's erstes Tuberculin stellt ein Glycerinextract aus abgetöteten Tuberkelbacillen dar, sein Neutuberculin eine Aufschwemmung mechanisch zerkleinerter toter Tuberkelbacillen; mit beiden gelang es nicht, Thiere gegen Tuberculose zu immunisiren und dementsprechend war auch ihr Heileffect kein sicherer. Die Behring'sche Impfung besteht in der Einführung artfremder, in dem Organismus des geimpften Thieres nicht fortkommender lebender Tuberkelbacillen. Das Princip derselben hat sich seither in zahlreichen analogen Versuchen bewährt. Friedmann[1]) immunisirte Meerschweinchen durch seinen Schildkrötentuberkelbacillus, der bei Warmblütern keine oder nur eine vorübergehende locale Erkrankung macht, gegen Menschen- und Rindertuberkelbacillen, Möller[2]) immunisirte Meerschweinchen mittels der für diese Thiere avirulenten Blindschleichentuberkelbacillen, ich[3]) selbst und Möller[2]) vermochten sogar durch die der Tuberkelbacillengruppe zugehörigen säurefesten Saprophyten eine gewisse Immunität gegen Tuberkelbacillen herbeizuführen; schliesslich sind die Versuche von E. Levy[4]) zu erwähnen, der mit Menschentuberkelbacillen, welche in Glycerin abgeschwächt waren, so dass sie bei Meerschweinchen nur eine in Heilung übergehende locale Affection erzeugten, bei diesen Thieren Immunität erzielte — in allen diesen Fällen waren es lebende Tuberkel-

1) Deutsche med. Wochenschr. 1903. No. 50 und 1904. No. 5.

2) Zeitschr. f. Tuberculose u. Heilstättenwesen. V. 3. S. 206.

3) Diese Zeitschr. Bd. 48. H. 3 und 4. Da die Immunisirungsresultate bei Meerschweinchen nur geringe waren, habe ich Ende 1903 2 Kälber mit sehr grossen Mengen Milch-, bezw. Grasbacillen vorbehandelt und dieselben dann 2mal mit virulenten Perlsuchtbacillen subcutan geimpft: beide erwiesen sich bei späterer Schlachtung als gesund.

4) Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenkunde. Bd. 33. No. 9. S. 701.

bacillen, die, für die betreffende Thierart nicht infectiös, die Immunität derselben herbeiführten. Und Koch's Mitarbeiter Neufeld[1]) spricht es auf Grund der ausgedehnten experimentellen Erfahrungen, die Koch selbst auf diesem Gebiete gesammelt hat, bestimmt aus, dass die Möglichkeit, „diejenigen Thierarten, welche nur für die eine Art des (Tuberculose-) Virus empfänglich sind, durch vorhergehende Behandlung mit der anderen Art zu immunisiren“, ein allgemein gültiges Immunisirungsprincip für die verschiedenen Thierarten darstellt und „dass es bisher nicht möglich gewesen ist, durch todtes Bacillenmaterial denselben Erfolg zu erreichen“.

Unter diesen Umständen ist auch für den Menschen eine active Immunisirung gegen Tuberculose nur durch lebende Bakterien, nicht durch Bakterienproducte zu erwarten und es erwächst die Aufgabe, zu prüfen, ob die Zufuhr abgeschwächter oder artfremder lebender Tuberkelbacillen beim Menschen ohne Gefahr möglich ist.

In erster Linie kommt für diese Prüfung der Rindertuberkelbacillus in Betracht. Einmal weil für das Rind der Menschentuberkelbacillus der immunisirungskräftigste ist und die Annahme einer Wechselwirkung zwischen beiden Abarten naheliegt. Zweitens aber, weil bereits zahlreiche Hinweise dafür vorliegen, dass die subcutane Einbringung von Rindertuberkelbacillen für den Menschen ebenso wenig gefährlich ist, wie die subcutane Zufuhr von Menschentuberkelbacillen für das Rind.

Robert Koch hat bekanntlich die Perlsuchtbacillen überhaupt für unschädlich für den Menschen und den Genuss perlsüchtigen Fleisches und perlsuchtbacillenhaltiger Milch für unbedenklich erklärt. Sein Standpunkt ist vielfach angegriffen worden und es darf jetzt als nachgewiesen gelten, dass die Perlsuchtinfection vom Darm aus beim Menschen, und besonders beim Kinde, vorkommt, wenn sie auch wesentlich seltener ist, als früher allgemein angenommen wurde. In allen Discussionen über diese Frage aber ist anerkannt, dass die Infection mit Perlsuchtbacillen von der Haut aus beim Menschen ungemein selten ist; nur sehr wenige Fälle von Hauttuberculose erweisen sich, wie der von Troje[2]) mitgetheilte, bei kritischer Betrachtung als wirklich von Perlsuchtinfection herrührend, und in diesen wenigen zeigt die Tuberculose einen rein localen und leichten Verlauf.

Die Empfänglichkeit der menschlichen Haut, bezw. des Unterhautgewebes für die Rindertuberkelbacillen darf schon danach als eine offenbar geringe veranschlagt werden. Zur Gewissheit wird diese Annahme durch den Versuch eines Unbekannten, den Baumgarten mittheilte[3]): Krebskranken wurden Perlsuchtbacillen subcutan eingespritzt, es trat weder allgemeine noch locale Tuberculose auf. Hier ist die Unschäd-

1) Deutsche med. Wochenschr. 10. September 1903.
2) Deutsch. med. Woch. 1903. No. 11.
3) Berl. klin. Woch. 1901. No. 35.



lichkeit der Rinderbacillen für den Menschen bei subcutaner Einführung zweifelsfrei erwiesen.

Um auch den letzten, vielleicht möglichen Einwand abzuschneiden, dass das am Krebskranken erhobene Resultat nicht auch für den Gesunden Geltung habe, wiederholte ich den Versuch am Gesunden, indem ich mir selbst Perlsuchtbacillen subcutan injicirte.

In Analogie meiner Thierversuche und aus den dort (S. 247) angeführten Gründen benutzte ich in diesem wie in den unten zu schildernden weiteren Versuchen beim Menschen nicht auf künstlichem Nährboden gezüchtete, sondern direct im thierischen Organismus entwickelte Rindertuberkelbacillen. Es wurden Meerschweinchen mit frischen tuberculösen Rinderdrüsen subcutan am Bauch geimpft und, wenn ihre Tuberculose nach 3—4 Wochen auf der Höhe war, getödtet: ihre etwa bohnengrossen Inguinaldrüsen und ein Stück der von Tuberkeln durchsetzten Milz — zusammen ca. 2 g Substanz — wurden in der Reibschale gründlich verrieben und in 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung mit $^1/_{4000}$ Formalinzusatz aufgeschwemmt, dann durch einen sterilisirten Gazefilter filtrirt. Die so gewonnene Flüssigkeit, die ich im Folgenden als Rindertuberkelbacillen-Aufschwemmung bezeichne, enthält reichlich Tuberkelbacillen, und zwar jedesmal in ungefähr gleicher Menge; sie ist bei sauberer Herstellung bis auf den Gehalt an Tuberkelbacillen keimfrei; die Tuberkelbacillen, die in jeder so bereiteten Aufschwemmung in erster Generation (mittelst einer Meerschweinchenpassage) unmittelbar vom Rinde stammen, sind für das Meerschweinchen stark virulent: bei subcutaner Impfung von 0,05 ccm starben die Thiere durchgehends nach 4—6 Wochen an genereller Tuberculose. — Die Rindertuberkelbacillen-Aufschwemmung wurde zur Injection beim Menschen nur in frischem Zustande, unmittelbar nach der Bereitung, benutzt: die Tuberkelbacillen sind übrigens, wie Impfungen am Meerschweinchen bewiesen, auch nach 8 Tagen noch lebensfähig und virulent; spätere Controlen habe ich nicht vorgenommen. —

Nachdem ich mir im December 1903 und Januar 1904 Perlsuchtbacillen-Aufschwemmung in seichte Impfschnitte am Oberarm eingerieben und sie dort hatte eintrocknen lassen, ohne die geringste örtliche Reaction zu erhalten, liess ich mir Anfang Februar d. J. 0,25 ccm Rindertuberkelbacillen-Aufschwemmung, die in der oben beschriebenen Weise hergestellt war, am linken Vorderarm subcutan injiciren. Es erfolgte zum nächsten Tage eine lebhafte Entzündung an der Injectionsstelle, die stark geschwollen und geröthet war, ohne Fieber oder irgend welche Allgemeinsymptome. Die linke Cubitaldrüse schwoll leicht an, der ganze Vorderarm war bei Bewegung schmerzhaft, die Hand jedoch gut gebrauchsfähig. Nach wenigen Tagen ging die Entzündung zurück, nach 14 Tagen war nur noch eine schmerzlose länglich-rundliche Geschwulst von etwa Wallnussgrösse vorhanden; die Cubitaldrüse war unterdes vollständig wieder abgeschwollen. Die Schwellung nahm in den nächsten Monaten langsam weiter ab bis auf einen Rest, der seither unverändert geblieben ist; derselbe ist ziemlich weich, doch nicht fluctuirend, mehr in die Länge (2—3 cm) als in die Breite ausgedehnt unter der Haut fühlbar, über der Fascie verschieblich, mit der Haut in seiner Mitte etwas verwachsen. Da diese Masse seit über 6 Monaten unverändert geblieben (trotzdem ich sie eine Zeit lang, in der Absicht, ihre Resorption anzuregen, regelmässig massirt habe), da die benachbarten Drüsen nicht geschwollen sind, auch sonst nicht die geringste Gesundheitsstörung eingetreten ist, hatte ich keinen Grund, eine locale Tuberculose anzunehmen, sondern war überzeugt, dass es sich um ein chronisch-entzündliches Infiltrat des Unterhautgewebes, eine entzündliche Schwiele handelt. Zur Sicherung dieser Diagnose liess ich mir kürzlich, also

10 Monate nach der Injection, den fraglichen Tumor von einem befreundeten Collegen excidiren: derselbe erwies sich als eine ziemlich feste Masse von ca. $^1/_2$ cm Dicke, 2 cm Länge und ca. 1 cm Breite, von der Fascie stumpf abpräparirbar, mit der Haut etwas verwachsen, von blasser, gelblicher Farbe, auf dem Durchschnitt gleichmässig glatt; das Aussehen war das eines Narbengewebes, nirgends war etwas auf Tuberculose Verdächtiges, kein Pus oder ähnliches vorhanden. Die mikroskopische Untersuchung, die im Institut für medicinische Diagnostik von competentester Seite vorgenommen wurde, ergab: „Gut organisirtes Granulationsgewebe mit Riesenzellen, aber ohne Verkäsung. Da Tuberkelbacillen nicht nachgewiesen werden konnten, so ist Tuberculose nicht wahrscheinlich, wofür übrigens das Gewebe auch nicht charakteristisch ist.“ — Die Excisionswunde war nach 8 Tagen per primam verheilt.

Es bestätigte sich also, was die klinische Erfahrung wahrscheinlich gemacht und die von Baumgarten mitgetheilten Versuche an Krebskranken bereits erwiesen hatten, dass subcutan beigebrachte Rindertuberkelbacillen beim Menschen zum Verschwinden kommen, ohne Tuberculose zu erzeugen. Nun blieb noch zu prüfen, ob die Rindertuberkelbacillen auf den tuberculösen Menschen nicht anders einwirken als auf den gesunden. Der gegebene und erlaubte Weg hierzu konnte wieder nur der Selbstversuch sein, für den sich mir ein seit vielen Jahren an Lungentuberculose leidender College in dankenswerther Weise zur Verfügung stellte.

Dr. M. K., 38 Jahre alt, lungenleidend seit 14 Jahren; seit 1900 starker Fortschritt der Erkrankung, wiederholte Hämoptoe, erhebliche Abmagerung. Anfang 1904 sehr schlechtes Aussehen und Allgemeinbefinden, Pat. hat seit Monaten das Zimmer nicht verlassen; auf beiden Lungen Zeichen sehr vorgeschrittener tuberculöser Erkrankung (cavernöse Symptome). Sputum sehr reichlich, enthält sehr zahlreiche Tuberkelbacillen, daneben massenhaft andere Bakterien, besonders Streptokokken. Am 24. II. werden am linken Vorderarm 0,25 ccm Rindertuberkelbacillen-Aufschwemmung subcutan eingespritzt. In den nächsten Tagen ödematöse Röthung und Schwellung der Umgebung des Stiches, ziemliche Schmerzen, Temperatur um einige Decigrade höher als sonst (37,2—37,8). Unter feuchten Einpackungen hält sich die Anschwellung in mässigen Grenzen, die Schmerzen lassen nach, die Temperatur bald wieder normal (36,8—37,5). Am 2. III. werden am unteren Ende des linken Oberarms 0,5 ccm Rindertuberkelbacillen-Aufschwemmung subcutan eingespritzt. Am Abend desselben Tages beginnende Anschwellung des Oberarms, die am nächsten Tage erheblich zunimmt und schmerzhaft wird; Temperatur wieder etwas gesteigert, erreicht jedoch nicht 38°. Nach einigen Tagen ist an der Einstichstelle am Oberarm ein Abscess nachweisbar, den der Pat. in wenig chirurgischer Weise durch Einstechen mit einer Nadel und Ausdrücken entleert. Der Eiter enthält Tuberkelbacillen und Streptokokken. Trotz der localen Beschwerden am Arm fühlt sich Pat. Ende März relativ wohl, er hat wenig Husten, mehr Appetit und sogar eine geringe Gewichtszunahme (ca. 2 Pfd.), sodass er sich zur Fortsetzung der Injectionen entschliesst. Es werden vom 26. III. bis Mitte Mai in halbwöchentlichen Intervallen an den Bauchseiten noch 12 Injectionen von je 0,25 ccm Rindertuberkelbacillen-Aufschwemmung gemacht. Dieselben werden zunächst ausgezeichnet vertragen, sie verursachen nur geringe, zum Theil gar keine Anschwellung und Schmerzen, kein Fieber, Patient ist während der ganzen Zeit arbeitsfähig, geht auch wieder aus. Etwa 4 Wochen nach den Injectionen erweichen mehrere der von denselben zurückgebliebenen Knoten, durch einen kleinen Einschnitt wird ein ziemlich dünnflüssiger steriler Eiter entleert, die kleinen Abscesse heilen schnell. Nur an der rechten



Bauchseite, wo mehrere Injectionen nahe zusammen lagen, bildet sich eine stärkere Infiltration aus, die der College nicht rechtzeitig incidiren, sondern zu einem ausgedehnten Abscess sich entwickeln lässt. Er hat dabei viel Schmerzen und sein Allgemeinbefinden leidet darunter, Fieber besteht nicht. Der Abscess bricht schliesslich von selbst auf und seine Heilung nimmt lange Zeit in Anspruch; der Eiter enthält Streptokokken.

Pat. war im August 3 Wochen an der Ostsee. Er ist jetzt im Beginne des Winters in seinem Lungenbefunde unverändert, sein Allgemeinzustand ist ein wechselnder, im Ganzen aber ein besserer als im vorigen Winter, Pat. geht des Oefteren aus und versieht dauernd seine Sprechstundenpraxis.

In diesem Versuche sind einem Phthisiker 14 mal Rindertuberkelbacillen subcutan injicirt worden. Derselbe hat eine grössere Anzahl von Abscessen bekommen — woran, wie die späteren Erfahrungen lehren, zu einem Theil die Technik der Injectionen (zu grosse Dosirung bei der zweiten Injection, Nähe der verschiedenen Injectionsstellen u. a.), zu einem Theil auch das Verhalten des Patienten und die Mischinfection die Schuld trug — im übrigen aber hat er die Injectionen ohne Schaden vertragen und es ist nichts von ihnen zurückgeblieben. Daraus ergiebt sich, dass subcutan eingespritzte Rindertuberkelbacillen beim Phthisiker zur Resorption kommen, ohne eine acute Reaction hervorzurufen, dass also zwischen ihrer Wirkung beim gesunden und beim tuberculösen Menschen kein Unterschied besteht. Auf Grund dieser Erfahrung hielt ich mich für berechtigt, die subcutane Einverleibung von Rindertuberkelbacillen auch an anderen Tuberculösen, die weniger vorgeschrittene Erkrankung darboten, zu erproben. Meine Versuche erstrecken sich bisher auf folgende 4 Patienten aus meiner Privatpraxis, die selbstverständlich über die Art des Versuchs vorher genügend informirt waren und ihre Einwilligung zu demselben gegeben hatten.

1. Frl. B., 30 Jahre alt, lungenkrank wahrscheinlich seit 1892, sicher seit 1896, in welchem Jahre eine grössere Hämoptoe stattfand. Seitdem allmähliche Verschlechterung, Gewicht schwankt zwischen 90 und 95 Pfund. Lungenbefund Anfang 1904: Abschwächung des Klopfschalles auf dem oberen Theil der linken Lunge, vorn bis zur 2. Rippe, hinten bis zur Mitte der Scapula reichend, in demselben Umfange ziemlich reichliche klein- und mittelgrossblasige klingende Rasselgeräusche bei scharfem Vesiculärathmen. Rechts nur in den obersten Partien der Spitze verschärftes Exspirium, nach Husten vereinzelte fast klanglose Geräusche. Von Anfang April bis Mitte Juni werden am linken Arm, an den Bauch- und Brustseiten, an den Oberschenkeln im Ganzen 16 Subcutan-Injectionen von je 0,25 ccm Rindertuberkelbacillen-Aufschwemmung gemacht. Dieselben verursachen zum Theil geringe Anschwellung mit leichter Schmerzhaftigkeit, zum Theil bleiben sie ohne nachweisbare Spuren; niemals Fieber oder allgemeine Störung. Die localen Schwellungen gehen rasch zurück, es hinterbleiben nur einige kleine Knoten im Unterhautgewebe, von denen einer am linken Oberarm nach längerer Zeit erweicht und spontan etwas Eiter entleert. Der kleine Abscess verheilt bald; bis auf ein paar ganz geringe Verdickungen im Unterhautgewebe ist jetzt nirgends etwas von den Injectionen mehr nachweisbar. Patientin war die ganze Zeit über in relativ gutem Zustand, sie wog Mitte Mai 96 Pfund, im Juni $96\,^1/_2$, vom Anfang Juli bis September lebte sie auf dem Lande, wo sie trotz einer in den letzten Julitagen aufgetretenen, angeblich ziemlich reichlichen Hämoptoe



sich allmählich so erholte, dass sie Ende September $107\,^1/_2$ Pfund wog. Im October lag sie mit einer acuten, leicht fieberhaften Erkältung mehrere Tage zu Bett, jetzt wiegt sie 105 Pfund, Husten und Auswurf sind mässig, der Lungenbefund ist im Wesentlichen unverändert, doch sind die Rasselgeräusche über dem linken Oberlappen in der letzten Zeit stets erheblich spärlicher zu hören, als früher.

2. Herr P., 32 Jahre alt, krank seit 1896, Gewicht schwankend zwischen 106 und 110 Pfund, Husten wechselnd stark, Auswurf stets reichlich, oft mit geringen Mengen Blut durchsetzt. Die physikalische Untersuchung ergiebt geringfügige Dämpfung über beiden Lungenspitzen; vorn bis zur Clavicula, hinten bis zur Spina scapulae beiderseits deutliche Rasselgeräusche bei rauhem vesiculären Athemgeräusch; im Sputum mässig reichliche Tuberkelbacillen. — 10 Injectionen: am 13., 16., 20., 23., 27. April, am 4., 7., 11., 18. Mai und am 4. Juni von je 0,25, später 0,3, zuletzt 0,4 ccm Rindertuberkelbacillen-Aufschwemmung. Die Injectionen hinterlassen locale Anschwellungen, die keine nennenswerthen Schmerzen verursachen und das Allgemeinbefinden nicht beeinträchtigen. Patient geht die ganze Zeit seiner Arbeit nach, sein Gewicht bleibt unverändert auf 110 Pfund. Die Anschwellungen gehen bis auf wenige zurück; eine erweicht und wird incidirt, der Abscess ist innerhalb kurzer Zeit verheilt; an 4 Stellen sind jetzt noch etwa haselnussgrosse, ziemlich derbe, schmerzlose Knoten unter der Haut fühlbar. Patient hatte einen guten Sommer und ist auch im Herbst relativ wohl geblieben. Er hustet wenig, das spärliche Sputum, das dem Rachen entstammt, enthielt bei den letzten Untersuchungen keine Tuberkelbacillen. Auch die physikalische Untersuchung der Lungenspitzen ergiebt zur Zeit bei wenig abgeschwächtem Schall und unterbrochenem unreinen Athemgeräusch nur vereinzelte und undeutliche Geräusche.

3. Herr M., 31 jähriger Kaufmann, suchte mich im Herbst 1903 auf, weil er soeben wegen Lungenleidens von einer Lebensversicherung abgelehnt worden sei; ich constatirte nur sehr geringe und unsichere Erscheinungen in der linken Spitze bei ziemlicher Abmagerung; wenig kurzer trockener Husten, angeblich kein Auswurf. Unter hygienisch-diätetischen Maassnahmen nahm Patient zu und verlor bald die Besorgniss, die die Ablehnung der Versicherung in ihm erweckt hatte. Anfang 1904 lag er ca. 14 Tage mit Influenza zu Bett und kränkelte dann den ganzen Januar.

Als ich ihn im Februar zum zweiten Male sah, constatirte ich ein Zurückbleiben der linken Spitze mit Schallabschwächung und spärlichen, klingenden Rasselgeräuschen über derselben. Im März musste Pat. geschäftlich viel auf Reisen thätig sein, sein Allgemeinzustand verschlechterte sich; er hatte oft Abends Fieber und wurde von einem anhaltenden kurzen Reizhusten gequält. Ich liess Pat., als ich ihn im April wiedersah, da er fieberte und im Sputum (im Institut für med. Diagnostik) neben zahlreichen Tuberkelbacillen Influenzabacillen in grosser Menge nachgewiesen wurden, zuerst zu Bett liegen und behandelte mit hydropathischen Einpackungen und häufigen kleinen Pyramidondosen. Mitte April, als Patient wieder ausging, begann ich die subcutanen Injectionen von Rindertuberkelbacillen-Aufschwemmung, von der Patient am 16. IV. 0,2 ccm am linken Oberarm, am 20. IV. 0,25 ccm an der linken Brustseite, am 23. und 27. IV. je 0,3 an der rechten Seite, am 4. V. 0,35 ccm, am 7. V. 0,4 ccm, am 11. und 14. V. und am 1. VI. je 0,25 ccm abwechselnd an der linken und rechten Seite der Unterbauchgegend erhielt. Pat. war im Anfang dieser Zeit fieberlos und fühlte sich im ganzen ziemlich wohl, er nahm in der zweiten Aprilhälfte von 125 auf 128 Pfund zu. Im Mai trat wieder Fieber auf, dessen Verlauf und Höhe jedoch durch die Injectionen in keiner Weise beeinflusst wurde; Pat. wog am 14. V. wieder 126 Pfund und Anfang Juni $125^1/_2$. Die localen Beschwerden an den Injectionsstellen waren Anfangs sehr gering, Ende Mai erst entwickelte sich an der linken Bauchseite ein Abscess, der im Juni incidirt wurde und gut heilte. Den Juli verbrachte Pat. auf Rügen. Dort erweichte eine indurirte Partie im Unterhautgewebe

der rechten Bauchseite, die Haut darüber wurde an umschriebener Stelle roth und schmerzhaft; Pat. ging damit umher und verschleppte die Sache bis zu seiner Rückkehr nach Berlin, wo Anfang August eine grösserer Abscess, der sich nach der linken Leistenbeuge gesenkt hatte, incidirt wurde; derselbe bedurfte längerer Zeit zu seiner Heilung. Anfang September hatte Pat. einen typischen Herpes zoster über dem 3. linken Intercostalraum, der ihn durch die Schmerzen und besonders durch die damit verbundene Schlaflosigkeit sehr angriff. Das Gewicht sank um diese Zeit bis 121 Pfund. Ende September war der Herpes abgeheilt, Husten und Auswurf, wie seit Monaten, gering, über der linken Spitze nur sehr spärliche, klanglose Rasselgeräusche; trotzdem erholte Pat. sich nicht, er wog Anfang October 120 Pfund, Mitte d. M. 118 Pfund. Da Patient, der einen abgeblassten alten bräunlichen Ausschlag auf der Brust und den Beinen trug, angab, vor Jahren Lues acquirirt und eine Schmiercur durchgemacht zu haben, kam ich auf den Gedanken, dass vielleicht die alte Lues zu dem Rückgang des Allgemeinbefindens beitragen könne, und liess den Patienten, nach eingeholtem specialistischem Rathe, Ende October eine Schmiercur beginnen. Dieselbe brachte zusehends Erfolg, Pat. nahm während derselben zu (er wog Ende November 120 Pfd.) und fühlte sich frischer als seit langem. Husten und Auswurf sind gering, die linke Spitze hat nur leicht abgeschwächten Schall und spärliche undeutlich murmelnde Rasselgeräusche bei vesiculärem Athemgeräusch.

4. Frl. K., 21 Jahre alt, hatte 1901 Hämoptoe und war damals 7 Wochen in Görbersdorf. Lungenbefund im Mai 1904: Rechts oben vorn in der Supraclaviculargrube und hinten bis zur Spina scapulae abgeschwächter Schall, laute reibende und auch rasselnde Geräusche. Links vorn oben nur vereinzelte, undeutlich murmelnde Geräusche bei unreinem Athemgeräusch. Sputum spärlich, enthält ziemlich reichliche Tuberkelbacillen.

Patientin erhielt am 11. V. 0,25 ccm Rindertuberkelbacillen-Aufschwemmung subcutan hinten am linken Oberarm, am 14. V. 0,3 ccm an der rechten Seite, am 18. V. 0.3 ccm an der linken Seite und am 1. VI. 0,25 ccm vorn am linken Oberam. Nach der 4. Injection bestand einige Tage eine erythematöse Röthe an der Innenseite des linken Oberarms, im Uebrigen blieben sämmtliche Injectionen ohne locale Folgen, ohne Anschwellung oder Schmerzhaftigkeit. Die Temperatur war dauernd normal, das Gewicht stieg im Mai um 5. Pfund. Patientin verreiste im Juni auf längere Zeit. — Ich habe sie erst kürzlich wiedergesehen: Es ging ihr im Sommer gut, im October lag sie mit hohem Fieber — angeblich mit Lungenentzündung — 4 Wochen zu Bett. Sie hat jetzt ausser den früheren Erscheinungen über der rechten oberen Lunge rechts hinten unten eine mässige Dämpfung mit pleuritischem Reiben. Ueber der linken Lunge keine weitere Veränderung. Die Stellen der 4 Injectionen sind nicht mehr nachweisbar.

In diesen 4 Fällen sind phthisischen Patienten 39 mal subcutane Einspritzungen von Rindertuberkelbacillen gemacht worden. Die localen Beschwerden waren wenig erheblich: 4 mal entstand ein Abscess, der mehr weniger schnell zur Heilung kam, an mehreren Stellen ist eine schwielige Verhärtung im Unterhautgewebe, von den meisten Injectionen jedoch nichts zurückgeblieben. Allgemeinstörungen bestanden in keinem Falle, die Patienten berichteten sogar über subjective Besserung und nahmen zum Theil während der Injectionen an Gewicht zu. Keiner der 4 Patienten also ist irgendwie geschädigt worden. Da für die Mehrzahl der Injectionen ein neuer, und zwar in keiner Weise ausgewählter Bacillenstamm benutzt wurde, kann danach wohl mit Bestimmtheit die subcutane Zufuhr lebender Rindertuberkelbacillen innerhalb

gewisser Grenzen als für den tuberculösen Menschen unschädlich bezeichnet werden.

Mit dieser Feststellung ist die Möglichkeit gegeben, zu prüfen, ob der Mensch mittelst subcutan eingeführter Rindertuberkelbacillen gegen Tuberculose zu immunisiren ist. Zwei Momente freilich stehen der Entscheidung dieser Frage im Wege. Einmal ist natürlich nur erwiesen, dass Rindertuberkelbacillen dem Menschen unschädlich sein können, es wahrscheinlich sogar meist sind, nicht aber dass sie unschädlich sein müssen. Die Gefahr, dass sie gelegentlich unter besonderen Verhältnissen — bei gesteigerter Virulenz oder Menge der eingeführten Bacillen oder bei besonderer Empfänglichkeit des geimpften Individuums — doch eine locale Tuberculose erzeugen können, mag noch so klein sein, immerhin fällt sie ins Gewicht, wenn es sich darum handelt, gesunde Menschen prophylaktisch zu behandeln. Zweitens aber fehlt uns jeder Nachweis und Maassstab der etwa erzielten Immunität. Als Möller[1]) in kühnem Selbstversuche eine Immunisirung gegen Tuberculose durchzuführen versuchte, indem er sich 3 mal Blindschleichentuberkelbacillen intravenös injicirte, musste ihm der Einwand gemacht werden, dass er den Beweis, dass wirklich eine Immunität erzielt war, nicht erbracht habe, trotzdem er sich am Schluss des Versuches virulente Menschentuberkelbacillen in die Vene injicirte! Es liegt in der Natur der Sache, dass dieser Mangel allen Immunisirungsversuchen am Menschen anhaften muss.

Ganz anders stellen sich die Verhältnisse, wenn nicht die Immunisirung des Gesunden, sondern die des bereits tuberculös Inficirten in Frage kommt. Dann treten nicht nur die Beschwerden und selbst die event. geringen Gefahren der Impfung gegenüber der Möglichkeit einer günstigen Beeinflussung der vorhandenen Tuberculose zurück, sondern auch die Wirksamkeit der Impfungen dürfte unschwer zu entscheiden sein: eine grössere Anzahl von Tuberculösen in möglichst frühem Stadium der Erkrankung mit regelmässig wiederholten Subcutaninjectionen von Rindertuberkelbacillen behandelt müssen schliesslich erkennen lassen, ob eine Immunisirung des bereits inficirten Menschen möglich ist oder nicht.

Zu Versuchen nach dieser Richtung anzuregen, ist der Zweck meiner Mitteilung; dass dieselben mit der ärztlichen Praxis nichts zu thun haben und nur in geeigneten Instituten von bakteriologisch und klinisch in gleicher Weise geschulten Aerzten vorgenommen werden dürfen, bedarf kaum besonderer Hervorhebung.

1) l. c. S. 212.



XXII.

Aus der medicinischen Klinik in Bern.

Ueber das Wesen der Hämophilie.

Von

Prof. **H. Sahli.**

Ich hatte zufällig in der letzten Zeit Gelegenheit, auf der Klinik vier Fälle von Hämophilie zu beobachten und benutzte diesen nicht häufigen Anlass, um über das Wesen und die Pathogenese dieser so interessanten und so dunkeln Krankheit einige Untersuchungen anzustellen, welche hier mitgetheilt werden sollen. Es handelte sich wie gewöhnlich um exquisit hereditäre Fälle, von denen aber nur zwei unter sich in Beziehung standen, also um drei hämophile Familien.

Es sollen zunächst Auszüge aus den Krankengeschichten mitgetheilt werden:

Fall I. Ruch, Hans, 17 Jahre alt, Förstersohn. Spitaleintritt 30. October 1902, Austritt 15. Januar 1903.

Persönliche Anamnese des Kranken. Patient zeigte die ersten Blutsymptome im Alter von ca. 2 Jahren, ähnlich wie die übrigen Familienmitglieder, von welchen später die Rede sein wird. Die ersten Erscheinungen waren häufig sich wiederholende und heftige Nasenblutungen, welche theils ganz spontan auftraten, theils durch geringfügige äussere Ursachen hervorgerufen werden konnten. So genügte oft die physiologische Anstrengung des Essens und Trinkens, um das Nasenbluten hervorzurufen und die Mutter drückt sich drastisch dahin aus, dass der Junge aus diesem Grunde die Nahrung grossentheils zusammen mit seinem eigenen Blute genossen habe.

Dieses Nasenbluten wiederholte sich in gleicher Weise bis vor 2 Jahren. Von da ab wurde es seltener, verlor sich aber nie ganz. Dafür wurden Gelenkaffectionen, die schon früher hier und da vorgekommen waren, häufiger. Dieselben machten sich in der Weise geltend, dass, theils scheinbar ganz spontan, theils auf leichte Traumen hin, plötzliche Anschwellungen der Gelenke auftraten, oft in bedeutendem Grade und unter grossen Schmerzen. Die Schmerzen und Schwellungen dauerten gewöhnlich einige Tage und verschwanden oft mit dem Auftreten von heftigem Nasenbluten. Bei Anlass einer solchen Gelenkschwellung applicirte die Mutter des Patienten ihm in seinem neunten Jahre am rechten Kniegelenk einen Blutegel. Derselbe veranlasste eine 3—4tägige Blutung und da die Bemühung des Arztes, dieselbe mittelst Eisenchlorids zu stillen, erfolglos war, so gerieth der Patient dabei in Lebensgefahr. Die Blutung kam erst zu Stillstand, als der Kranke hochgradig anämisch geworden war

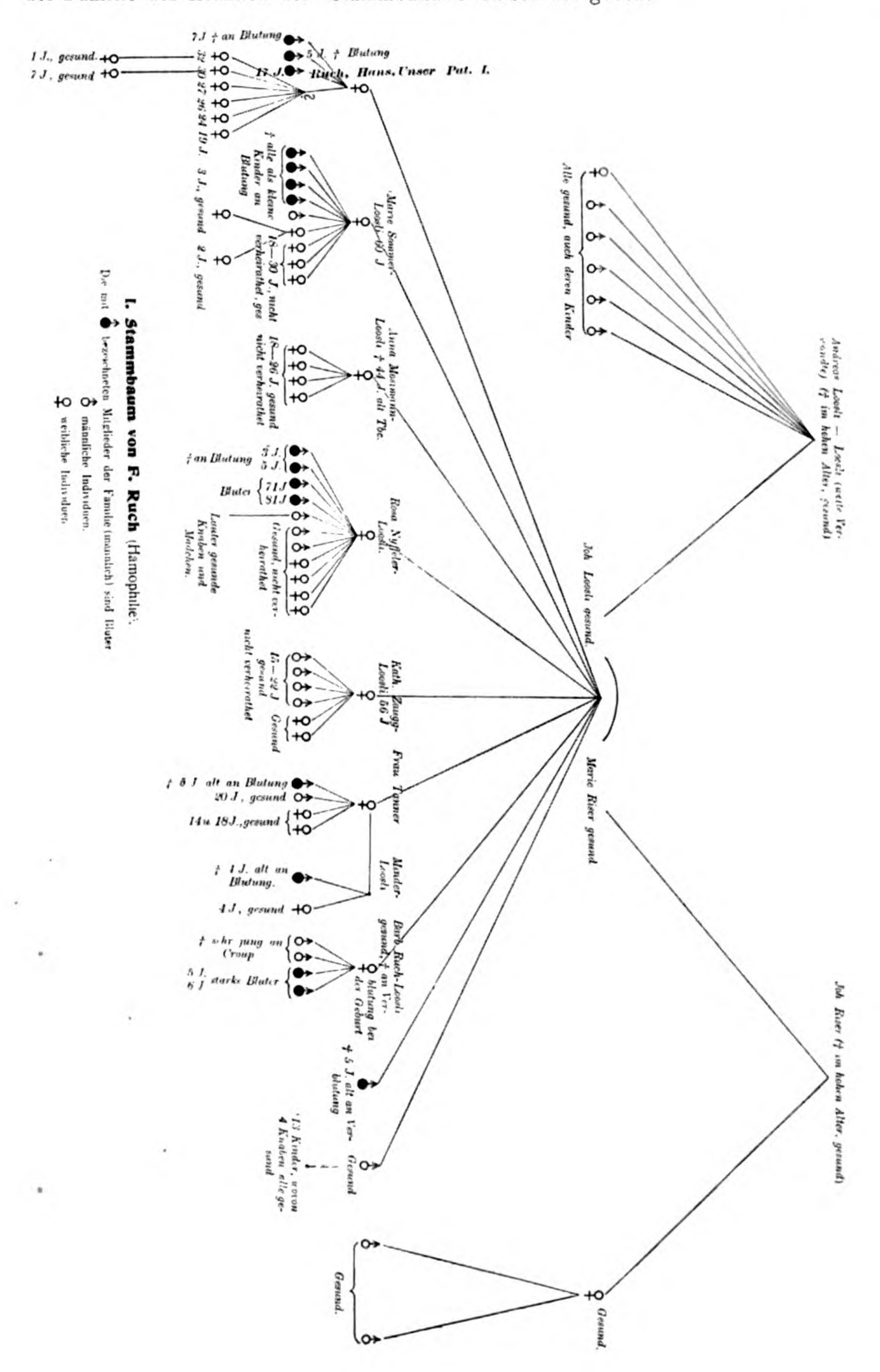


und „bloss noch gefärbtes Wasser aus der Wunde sickerte“. Das Bett und zahllose Tücher wurden von Blute durchtränkt. Der Blutegelstich führte zu einer Ulceration, deren Narben noch jetzt zu sehen sind. Auch eine Schnittwunde an einem Finger, an welcher der Kranke fast verblutete, führte unter Eiterung zu einer heute noch sichtbaren eingezogenen Narbe. Besonders unheimlich wurde eine Blutung nach einer Zahnextraction im 12. Jahre des Patienten. Sie dauerte trotz Tamponade und Kauterisation eine ganze Woche lang. Zu verschiedenen Zeiten beobachtete der Kranke rothen, wahrscheinlich bluthaltigen Urin, dagegen nie blutigen Stuhl. Auch nie Blutbrechen. Keine Anhaltspunkte für Netzhautblutungen. Vor 5 Jahren entstand im linken Ellbogengelenk plötzlich eine Anschwellung, welche eine rechtwinklige, fast vollständige Ankylose zur Folge hatte, die erst nach 12 Wochen verschwand. Im Mai dieses Jahres bildete sich im linken Knie binnen weniger Stunden eine starke Schwellung aus und heute noch ist dasselbe stark verdickt und in rechtwinkliger Stellung fixirt, so dass der Kranke bloss mit Krücken gehen kann. Am Tage des Eintrittes in die Klinik, wobei Patient noch $^1/_2$ Stunde zu Fuss gehen musste, entstand am rechten Fussgelenk plötzlich eine Anschwellung. — Die Haut über diesen Anschwellungen war nie wesentlich verfärbt, dagegen bekommt der Kranke häufig, so lange er sich erinnern kann, theils auf Traumen hin, theils ohne solche, Hautblutungen, welche in zwei Formen auftreten, nämlich einerseits in Form kleiner stecknadelkopfgrosser, dunkelrother Ekchymosen, andererseits in Form diffus begrenzter contusiformer flächenhafter Extravasate, welche in handgrosser Ausdehnung alle Farben des Regenbogens durchlaufen und im Anfang schmerzkaft und mit Infiltration verbunden sind. Die Blutungen der letzten Kategorie verbreiten sich jeweilen excentrisch und das Centrum wird zuerst wieder normal. In der letzten Zeit, seit etwa einem Jahre, nahmen bei dem Patienten gelegentliche Verletzungen, die früher die ganze Familie in Schrecken versetzten, einen weniger gefahrdrohenden Charakter an, indem die Blutungen nie mehr so lange währten. Immerhin dauert auch jetzt die Blutung nach einem einfachen Nadelstich bis zu 5 Stunden.

Familienanamnese. Zwei Brüder des Kranken starben 1870 und 1875 im Alter von 2 und 5 Jahren an Verblutung durch zufällige Verletzungen. Der eine erhielt durch einen Steinwurf eine kleine Verletzung an der Stirn, aus welcher die tödtliche Blutung erfolgte. Der andere verblutete sich aus einer Verletzung des Zungenbändchens, welche er sich beim Essen von Candiszucker zugezogen hatte. Beide Brüder litten oft an bedrohlichem Nasenbluten und Hautblutungen. Die Eltern und Grosseltern des Kranken waren gesund, ebenso die collaterale Verwandtschaft der Grosseltern in auf- und absteigender Linie. Dagegen findet sich das Auftreten von Hämophilie nicht bloss bei Nachkommen der Mutter des Kranken, sondern noch bei einem Bruder der letzteren und bei verschiedenen Nachkommen ihrer Schwestern. Die Mutter unseres Kranken, Frau Elisabeth Ruch-Loosli, 61 Jahre alt, gesund, hatte 2 Brüder und 6 Schwestern. Der jüngste Bruder starb im Alter von 5 Jahren an Verblutung. Er hatte beim Spielen ein Hollunderröhrchen im Munde und verletzte sich dabei ein wenig an der Wangenschleimhaut, wodurch eine dreitägige, tödtlich endigende Blutung hervorgerufen wurde. Der andere Bruder der Mutter des Patienten, 54 Jahre alt, ist gesund, ebenso dessen 4 Knaben und 9 Mädchen. Die 6 Schwestern der Mutter des Patienten, der Frau Ruch-Loosli, zeigten selbst ausser ungewöhnlich starker Menstruation keine hämophilen Symptome. In der Nachkommenschaft von vier dieser Schwestern finden sich aber Bluter, und zwar wurden ausnahmslos bloss die männlichen Kinder betroffen. Diese starben zum Theil in früher Jugend an Verblutung nach ganz geringfügigen Verletzungen oder leben noch im Alter von 3 bis 8 Jahren und zeigen dabei bedrohliche Blutersymptome. Eine fünfte Schwester der Mutter des Patienten einzig hat gesunde männliche Kinder (4 Söhne im Alter von 15—22 Jahren). Die sechste Schwester hat ausschliesslich gesunde Töchter. Die



Kindeskinder der Mutter unseres Patienten sind alle gesund, auch die männlichen. Blutsverwandtschaft der Eheleute bestand bloss bei dem Grossvater mütterlicher Seite des Kranken (J. Loosli), der mit einer entfernten Verwandten (Riser) verheirathet war. Deutlicher als diese ganze Darstellung mag über die Ausbreitung der Hämophilie in der Familie des Kranken der Stammbaum I Aufschluss geben.



I. Stammbaum von F. Ruch (Hämophilie).

Die mit ♂ bezeichneten Mitglieder der Familie (männlich) sind Bluter.
♂ männliche Individuen.
♀ weibliche Individuen.

Status beim Spitaleintritt. Beim Spitaleintritt (30. October 1903) beziehen sich die Klagen des Kranken wesentlich bloss auf seine Gehstörung in Folge der Affection des rechten Knie- und Fussgelenkes. Die Untersuchung ergiebt folgenden Befund: Körperliche Entwicklung für das Alter gering, Intelligenz jedoch normal, Ernährungszustand gut. Das rechte Bein zeigt eine rechtwinklige Ankylose im Knie, mit starker, nur wenig schmerzhafter Verdickung der Weichtheile und scheinbar auch der Gelenkenden der Knochen, ohne nachweisbaren Erguss und ohne Verfärbung der Haut. Ferner ist die Gegend um den rechten Malleolus externus geschwollen, ohne Verfärbung der Haut. Diese Schwellung rührt von einem Gelenkergusse her. Ueber dem rechten Kniegelenk schimmern ektasirte Venen durch und die Haut daselbst erscheint gespannt durch Verdickung des Gelenks, so dass die Affection einem „Tumor albus“ ähnlich sieht. Ober- und Unterschenkelmuskulatur rechts deutlich atrophisch. Hände und Füsse etwas cyanotisch, kalt anzufühlen. Keine Oedeme. Nirgends Hautblutungen. Entwicklung der Knochen und Zähne normal. Temperatur, Respiration und Puls normal. Appetit gut. Urin normal, eiweiss-, blut- und zuckerfrei. Stuhl normal, blutfrei. Die Untersuchung der Eingeweide ergiebt eine deutliche Dilatation des Herzens nach allen Richtungen, für welche sich keine Ursache angeben lässt und die keine krankhaften Symptome macht. Geräusche sind über dem Herzen nicht zu hören. Sonst ganz normaler Organbefund. Leber und Milz nicht vergrössert, Lunge normal, Lymphdrüsen normal. Keine Oligochromämie. Blutbefund im Uebrigen vergl. später. Augenhintergrund normal ohne Blutungen. Die Röntgenuntersuchung des afficirten Knies ergiebt entgegen dem äusseren Anschein keine deutliche Verdickungen der Knochen, eher eine Atrophie derselben, keine Verbreiterung der Gelenkspalte.

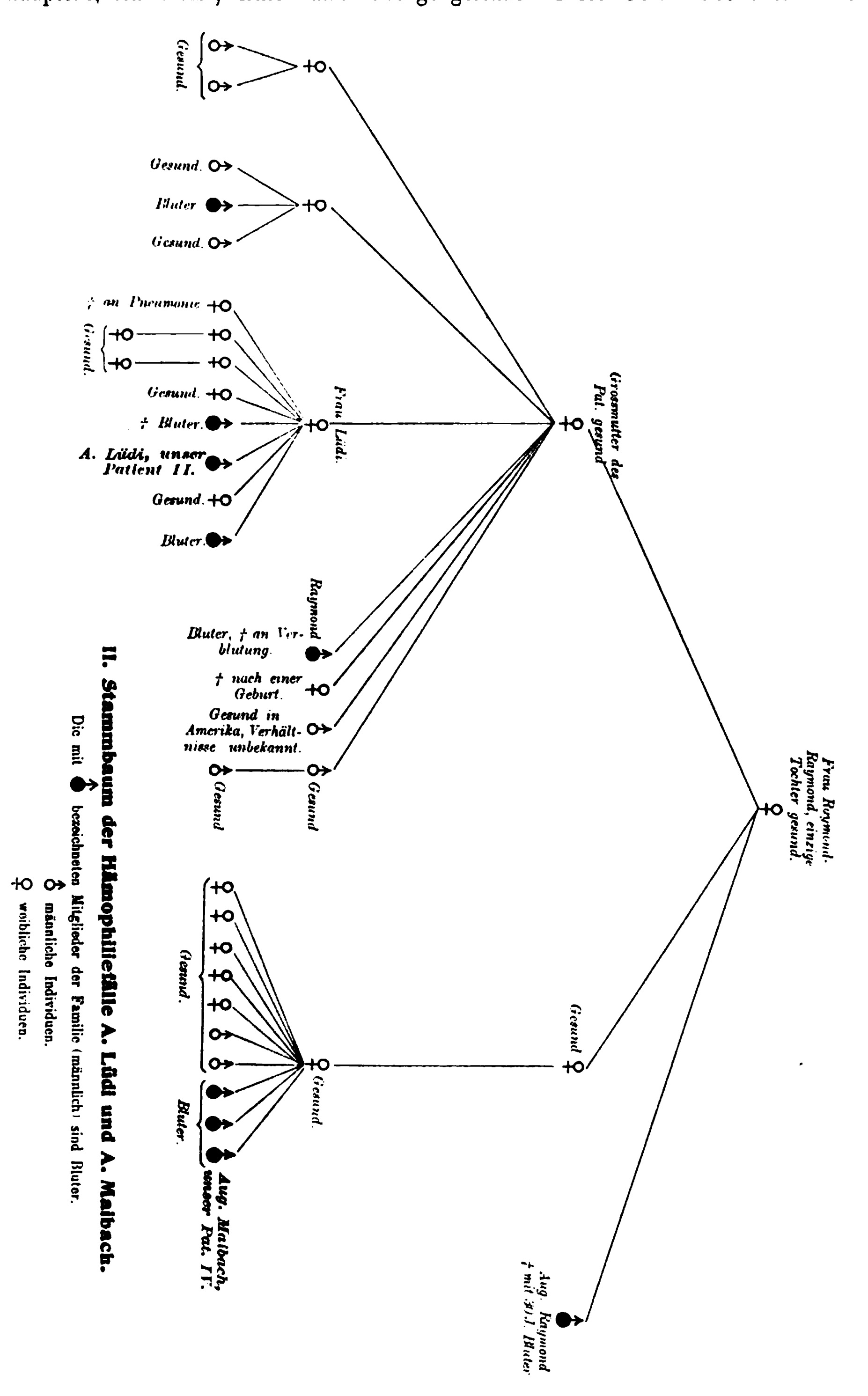
Verlauf der Krankheit während des Spitalaufenthaltes. Ueber den weiteren Verlauf der Krankheit während des Spitalaufenthaltes ist wenig zu bemerken. Es stellten sich im Verlauf der Beobachtung noch Schwellungen des rechten Hand- und Ellbogengelenkes ein. Diese sowie die Schwellung des Malleolus externus dexter gingen bald zurück. Die Beweglichkeit des rechten Knies besserte sich durch vorsichtige orthopädische Behandlung etwas, jedoch nicht so weit, dass der Kranke ohne Krücken hätte gehen können. Der Patient litt während des Spitalaufenthaltes viel an Nasenbluten, das aber niemals gefahrdrohende Dimensionen annahm und auf einfache vordere Tamponade stand. Der rhinoskopische Befund war dabei normal und der Ort der Blutung konnte nicht erkannt werden. Einmal stiess sich der Patient mit dem Ellbogen an einer eisernen Bettstelle, worauf die betreffende Stelle stark geschwollen und blutig suffundirt wurde. Diese traumatische Affection heilte unter Fixation des Ellbogens durch Bindenverband bald ab. Im Verlauf der Beobachtung traten auch einige spontane Hautblutungen von verschiedener Ausdehnung (Haselnussgrösse bis Handgrösse) auf, die in der Mitte jeweilen mit einer knotigen Infiltration verbunden waren. Von dem Nachbluten der Stichwunden, die zum Zweck der Bluntuntersuchung applicirt wurden, soll später bei der Besprechung des Verhaltens der Blutgerinnung die Rede sein. Die Behandlung bestand wesentlich in einer kräftigen Diät mit Zusatz von Roborat und Fischthran, Fixation der frischen Gelenkaffektionen und Behandlung der Kniegelenkankylose durch active und passive Bewegungen.

Fall II. Lüdi, Alexis, 19 Jahre alt. Spitaleintritt 13. August 1903, Austritt 24. August 1903.

Persönliche Anamnese des Patienten. Der Kranke zeigte schon frühzeitig Blutersymptome. Nach Angabe der Mutter war bei ihm jeder Zahndurchbruch mit starker Blutung verbunden. Auch bei zufälligen Verletzungen und Zahnextractionen erfolgten seit früher Jugend lange, oft 3—4 Wochen dauernde Blutungen, die kaum gestillt werden konnten. Auch langdauernde schwere Nasenblutungen traten häufig auf. Seit seiner Kindheit hatte der Patient ferner viel mit schmerzhaften und langdauernden Gelenkaffectionen zu thun. Die Gelenke schwollen dabei an, die Haut



darüber verfärbte sich bläulich und manchmal trat Fieber auf. Betroffen wurden hauptsächlich Fuss-, Knie- und Ellbogengelenke. Diese Gelenkaffectionen traten



II. Stammbaum der Hämophiliefälle A. Lüdi und A. Maibach.

Die mit ● bezeichneten Mitglieder der Familie (männlich) sind Bluter.
♂ männliche Individuen.
♀ weibliche Individuen.

meist spontan, zuweilen auch nach leichten Traumen auf. In der letzten Zeit sind diese Gelenkerscheinungen seltener geworden und dauern auch nicht mehr so lange

wie früher. Von Blutungen aus den Harnwegen und dem Magen und Darm ist nichts bekannt. Trotz dieser Krankheitserscheinungen erlernte der Kranke den für ihn gefährlichen Beruf eines Coiffeurs.

13 Tage vor Spitaleintritt verletzte er sich ziemlich erheblich am linken Mittelfinger mit einem Rasirmesser, das er auf der Hand abziehen zu müssen glaubte. Es trat eine heftige Blutung auf, gegen die der beigezogene Arzt vergeblich alle möglichen Mittel anwandte. Zuletzt wurde ein Verband mit Eisenchlorid applicirt. Auch dies half nicht und Patient trat stark blutend 13 Tage nach der Verletzung in das Spital. Der Blutverlust bis zum Spitaleintritt war sehr erheblich. Abgesehen von den besprochenen Erscheinungen der Hämophilie war der Patient immer gesund.

Familienanamnese. Ein Bruder des Patienten starb an der nämlichen Krankheit in seinem siebenten Jahre in Folge einer inneren Verblutung, nachdem er zuvor auch viel an Nasenbluten und Gelenkschwellungen gelitten hatte und von Geburt schwächlich gewesen war. Ein anderer Bruder, jetzt 16 Jahre alt, zeigt ebenfalls gewisse Erscheinungen der Hämophilie, wenn auch in gemildertem Grade. Die Schwestern des Kranken sind alle gesund, frei von Hämophilie. Die Eltern des Kranken sind gesund. In der Verwandtschaft des Vaters sind keine Fälle von Hämophilie vorgekommen, wohl aber in derjenigen der Mutter. Ein Onkel und ein Bruder der Mutter waren Bluter, der letztere starb an Verblutung. Ebenso waren ein Neffe der Mutter und drei Söhne einer Cousine der Mutter Bluter. Die Verhältnisse mögen durch den Stammbaum II noch klarer gemacht werden.

Status beim Spitaleintritt. Patient blutet tropfenweise aber anhaltend aus einer mehr als 1 cm langen Schnittwunde des linken Mittelfingers. Die Wunde ist von einem haselnussgrossen dicken Gerinnsel bedeckt, unter welchem das Blut hervorsickert. Der Kranke sieht sehr blass aus. Er klagt ausser über die Fortdauer der Blutung über nichts. Das linke Knie- und Ellbogengelenk sind in ihrer Excursion sowohl in der Beuge- als der Streckrichtung etwas beschränkt, man vernimmt bei passiven Bewegungen derselben Knacken, und extreme Bewegungen verursachen dem Patienten Schmerzen. Es sind diese Erscheinungen Residuen der früher wiederholt überstandenen Gelenkaffectionen. Schwellung oder Verfärbung dieser oder anderer Gelenke ist nicht vorhanden. Die linksseitigen Extremitäten sind gegenüber den rechtsseitigen etwas atrophisch. Hautblutungen sind nicht vorhanden. Temperatur, Respiration und Puls sind normal. Der Urin giebt eine schwache Eiweisstrübung, enthält rothe Blutkörperchen und Blutkörperchencylinder, auch wenige körnige Cylinder. Stuhlgang normal. Zunge normal. Herz leicht nach links vergrössert mit einem systolischen Geräusch an der Herzspitze. Spaltung des zweiten Tones an der Herzbasis, keine Verstärkung des zweiten Pulmonaltones. Leber und Milz normal. Lymphdrüsen nicht vergrössert. Hämoglobingehalt des Blutes (mit meinem neuen Hämometer bestimmt) 60 %. Genauere Blutuntersuchung vergl. später.

Verlauf der Krankheit während des Spitalaufenthaltes: In Betreff des Verlaufes der Krankheit während des Spitalaufenthaltes ist bloss hervorzuheben, dass wir der Blutung, nachdem wir das Gerinnsel, welches der Wunde adhärirte, entfernt hatten, durch einen mit steriler 2 proc. Gelatine durchtränkten Gazeverband sofort Herr wurden und dass der Patient andere Erscheinungen der Hämophilie als die im Status angeführten (Blutung aus der Schnittwunde und blutigen Urin), während des Spitalaufenthaltes nicht darbot. Speciell beobachteten wir auch später weder Haut- noch Schleimhautblutungen, auch die Gelenkaffectionen, die früher nach der Anamnese vorgekommen waren, wiederholten sich bei uns nicht. Die Blutbeimischung zum Harn verschwand in kurzer Zeit spontan. Die Behandlung bestand bloss in der Darreichung Blaud'scher Pillen, unter deren Einfluss sich der Hämoglobingehalt rasch in 8 Tagen von 60 auf 75 pCt. der Norm hob (nach meinem neuen Hämometer). Das klinische Hauptinteresse concentrirte sich auf die an dem Patienten vorgenommenen Versuche



über die Gerinnung seines Blutes, worüber nachher berichtet werden soll. Der Patient verliess schon nach 11 tägigem Aufenthalt die Klinik mit der Weisung, zu Hause Blaud'sche Pillen weiter zu gebrauchen und das für ihn gefährliche Metier eines Coiffeurs aufzugeben.

Fall III. Jakob Fritz, 17 Jahre alt, Zimmermann, Spitaleintritt 10. Mai 1904, Austritt 16. Juli 1904.

Die Krankengeschichte dieses Falles soll im Interesse der Raumersparniss nur ganz in Umrissen gegeben werden.

Persönliche Anamnese des Kranken: Patient leidet seit seinem 11. Lebensmonat an den Erscheinungen von Hämophilie. Die Symptome bestanden hauptsächlich in häufig sich wiederholenden Hämatomen an den verschiedensten Stellen des Körpers, theils traumatischer, theils spontaner Genese, Gelenkschwellungen, Hautblutungen, profusen Nasenblutungen, Blutungen aus Mund und Nase bei Anlass einer Erkrankung an Keuchhusten, heftigen lang dauernden Blutungen bei Anlass kleiner äusserer Verletzungen. Auch bei Anlass der Incision eines Hämatoms trat eine sehr profuser Blutverlust auf. Einmal entwickelte sich im Anschluss an ein Trauma Hämaturie und ein intrathoracaler Bluterguss. Seit 1897 leidet Patient an einem Blutergelenk des rechten Knies. Das Gelenk ist seither in unvollkommener Streckung partiell fixirt und zeigt von Zeit zu Zeit stärkere entzündliche Erscheinungen und Schwellungszustände. Patient wurde wiederholt im hiesigen Kinderhospital behandelt und war dort erst wenige Wochen bevor er in die Klinik eintrat entlassen worden. Am 28. April, also ca. 14 Tage vor Spitaleintritt, fiel Patient durch Ausgleiten um und zog sich dabei eine erneute Schwellung seiner rechten Kniegegend zu, die ihn aber, obschon sie sich als die Folge einer Fractur erwies (vgl. später), nicht völlig am Herumgehen verhinderte.

Familienanamnese: 5 Brüder, ein Neffe und 2 Onkel des Patienten waren Bluter. Weiter zurück weiss die Mutter nichts von dem Vorkommen von Blutern in der Familie. Der Vater des Kranken ist Alkoholiker, ebenso der Grossvater mütterlicherseits. Sonstige hereditäre Krankheiten, speciell Nervenkrankheiten sind in der Familie nicht bekannt.

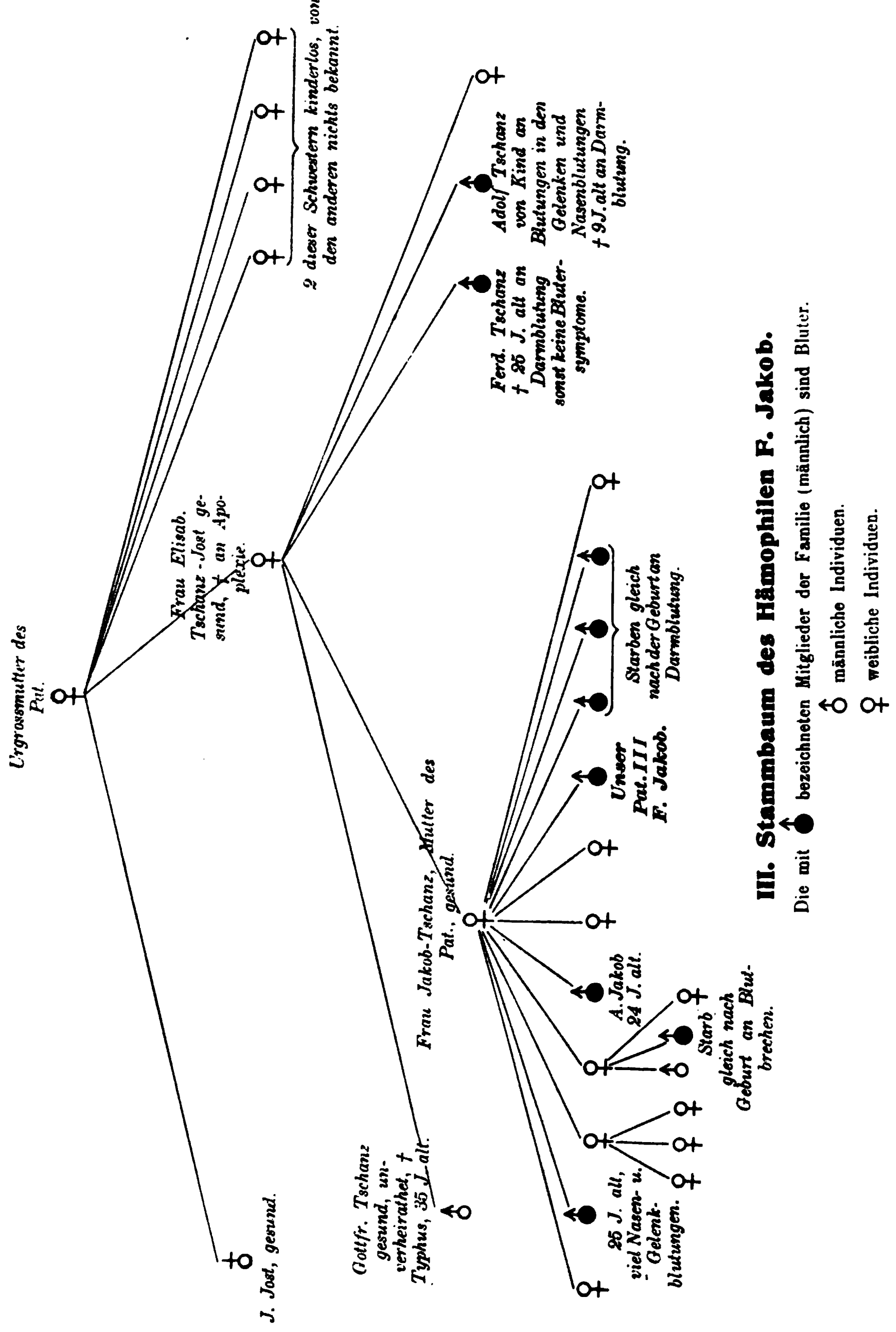
Im Uebrigen vgl. Stammbaum III.

Status beim Spitaleintritt (11. Mai 1904): Die Klagen des Kranken beziehen sich bloss auf sein rechtes Knie. Die objective Untersuchung ergiebt eine starke Schwellung der rechten Kniegegend, die sich nicht auf die Gelenkregion beschränkt, sondern auch noch die untere Hälfte des Oberschenkels betrifft. Die Schwellung fluctuirt etwas, die Haut fühlt sich über derselben heiss an. Tiefer Druck auf die Schwellung ist sehr schmerzhaft, während die Haut auf der Höhe der Schwellung Analgesie für Nadelstiche zeigt. Die Haut über der Schwellung ist grüngelblich verfärbt und zeigt stark erweiterte Hautvenen. Die Schwellung des Oberschenkels täuscht eine Knickung der Oberschenkelaxe mit Convexität nach vorn im Sinne einer Fractur etwas unterhalb der Mitte des Oberschenkels vor. Crepitation und falsche Beweglichkeit sind nicht vorhanden. Die Röntgenuntersuchung ergiebt allerdings eine Fractur des Oberschenkels, die sich der Patient bei seinem letzten Fall zugezogen haben muss. Diese Fractur sitzt aber nicht an der vermutheten Stelle nahe der Mitte des Oberschenkels, sondern vielmehr dicht oberhalb des Kniegelenks, das letztere aber nicht mehr betheiligend. Die Dislocation des unteren Fragments nach vorn ist sehr gering, wahrscheinlich ist dasselbe eingekeilt. Die Axenbweichung des Oberschenkels wird bloss durch die eigenthümliche Form der Blutergüsse vorgetäuscht, der Knochen selbst erscheint an der in Frage stehenden Stelle nicht geknickt. Die Röntgenuntersuchung ergiebt an dem kranken Knie keine deutliche Atrophie des Knochens.

Im Uebrigen ergiebt die Untersuchung partielle Fixation einiger kleiner Finger-



gelenke in leichter Flexionsstellung mit geringer Schwellung, einige Hautblutungen und eine leichte Vergrösserung des Herzens nach links hin ohne Geräusch. Urin eiweissfrei, von normaler Menge und specifischem Gewicht. Temp. zuweilen leicht fieberhaft. Puls auch ohne Fieber stets frequent, über 100, ja bis 140. Respiration 20—24,



III. Stammbaum des Hämophilen F. Jakob.

Die mit ♂● bezeichneten Mitglieder der Familie (männlich) sind Bluter.
♂ männliche Individuen.
♀ weibliche Individuen.

Spannung des Pulses normal. Worauf die hohe Pulsfrequenz beruht, ist nicht klar, jedoch ist an die Möglichkeit zu denken, dass dieselbe mit der Schmerzhaftigkeit der Gelenkaffection zusammenhing, da sie im Verlauf des Spitalaufenthaltes, wenn auch nicht vollständig, zurückging. Hämoglobin 45 pCt. In Betreff der genaueren Blutuntersuchung vergleiche später.

Verlauf der Krankheit während des Spitalaufenthaltes: Im Verlauf des Spitalaufenthaltes nahm unter Ruhigstellung des rechten Beins durch einen Gypsschienenverband das Fieber und die Schmerzhaftigkeit bald ab und der Hämoglobingehalt des Blutes stieg unter Eisentherapie bald auf 90 pCt. Von einer Stellungscorrectur der Fractur wurde mit Rücksicht auf frühere schlimme Erfahrungen, die man im Kinderspital bei Versuchen das Kniegelenk geradezustellen gemacht hatte, abgesehen. Vielleicht gerade in Folge der leichten Dislocation des unteren Endes des Oberschenkels nach vorn wurde trotzdem, nachdem sich die Fractur consolidirt hatte, was in normaler Frist geschah, die Function des rechten Beines besser als sie vor der Fractur gewesen war, indem der Kranke das Knie viel besser strecken konnte als zuvor. Die Callusbildung erwies sich im Röntgenbild normal. Im Verlauf der Spitalbehandlung zeigten sich noch an mehreren kleineren Gelenken vorübergehende Schwellungen und einige Hautblutungen, sowie einmal eine leichte Blutung aus dem Zahnfleisch.

Auch in diesem Fall concentrirte sich das Interesse auf die Blutuntersuchungen, über welche später berichtet wird.

Fall IV. Maibach, August, 21 Jahre alt, Schreiner, Spitaleintritt 6. Juni 1904, Austritt 25. Juli 1904.

Persönliche Anamnese: Seit dem 3.—4. Lebensjahr litt Patient häufig an Schwellungen einzelner Gelenke, theils mit, theils ohne hämorrhagische Hautverfärbung über denselben. Die Schwellungen traten meist spontan auf und waren mit Schmerzen und Fieber verbunden. Daneben kamen auch an anderen Stellen häufig spontan oder nach leichten Traumen grössere Hautblutungen mit Infiltraten vor. Kleine oberflächliche Hautblutungen wurden nicht bemerkt. Vor 13 Jahren profuse Blutung aus einer Schnittwunde an einem Finger. Ebenso vor zwei Jahren. Dauer der Blutung jedesmal 8 Tage. Auch sonst erfolgen aus kleinen Verletzungen jedesmal starke Blutungen. Eine Zahnextraction führte durch eine 8 Tage dauernde Blutung zu hochgradiger Anämie und konnte trotz Tamponade erst durch den Thermocauter gestillt werden. Wiederholt auch profuses Nasenbluten. Vor 8 Wochen acute Schwellung des rechten Kniegelenkes, ohne dass ein Trauma vorausgegangen wäre. Die binnen 12 Stunden entstandene Schwellung nahm allmälig ab, blieb aber dann seit 14 Tagen stationär.

Familienanamnese: 2 Brüder des Patienten sind gesund und nicht hämophil, 2 andere Brüder waren hämophil, 5 Schwestern sind gesund und nicht hämophil. Vater war gesund. Die Mutter war einziges Kind und nicht hämophil. Grossvater mütterlicherseits starb an unbekannter Krankheit, ob er Bluter war ist nicht bekannt. Die Grossmutter mütterlicherseits war gesund. Ein Bruder der Grossmutter mütterlicherseits war Bluter, ebenso ein Sohn und mehrere Enkel einer Schwester der Grossmutter mütterlicherseits. Der Patient ist ein Verwandter unseres zweiten Patienten Lüdi. Man vergleiche deshalb den gemeinsamen Stammbaum II.

Status beim Spitaleintritt (6. Juni 1904): Die Untersuchung ergiebt die Erscheinungen eines subacuten Gelenkergusses im rechten Knie. Die Röntgenuntersuchung zeigt daselbst keine Deformirung und auch keine Atrophie der Knochen. Hautblutungen sind nicht vorhanden, ebenso keine Netzhautblutungen. Das Herz ist nicht vergrössert. Der Harn zeigt normale Menge und normales specifisches Gewicht, enthält aber eine Spur Eiweiss ohne Blut und ohne sonstige morphotische Elemente. Kein Fieber, Puls und Respiration normal. Spannung des Pulses normal. Hämoglobingehalt 105—110 pCt. Die specielleren Resultate der Blutuntersuchung vergleiche später.

Verlauf der Krankheit während des Spitalaufenthaltes: Die Affection des rechten Kniegelenks besserte sich unter dem Einfluss der Ruhigstellung bald. Die Schwellung war beim Spitalaustritt nur noch unbedeutend, jedoch war die



Streckfähigkeit noch nicht vollständig hergestellt. Der Eiweissgehalt des Harns verschwand bald ohne besondere Behandlung. Von sonstigen Erscheinungen hatten sich während des Spitalaufenthaltes bloss noch leichte schmerzhafte Erscheinungen seitens des linken Kniegelenks und linken Handgelenks mit unbedeutender Schwellung gezeigt, die aber bald zurük gingen. Keine Hautblutungen, keine Blutungen aus Schleimhäuten.

Die Fälle von Hämophilie, deren Krankengeschichten vorstehend im Auszuge mitgetheilt worden sind, bieten in ihrer klinischen Geschichte nichts von dem Bekannten Abweichendes dar. Sie sind im Gegentheil vollkommen typisch und entsprechen genau dem Krankheitsbild, wie es Litten in seinen beiden monographischen Darstellungen (32 und 33) fixirt hat. Schwer stillbare Blutungen nach äusseren Verletzungen, spontane Blutungen aus den Schleimhäuten, acut auftretende Gelenkaffectionen, welche chronische Veränderungen hinterlassen, die in dem ersten der beschriebenen Fälle den typischen Charakter des sogenannten Blutergelenkes darboten, Hautblutungen setzen das Krankheitsbild zusammen. In dem zweiten Fall kam dazu noch eine spontane Nierenblutung, wie sie theils combinirt mit den übrigen Symptomen, theils als monosymptomatische Zeichen der Hämophilie von Senator (47) und dann aus der Leyden'schen Klinik von Klemperer (28) und ausserdem auch von Grosglik (17) beschrieben worden sind. In dem 3. Fall war eine wohl auch in dieselbe Kategorie zu rechnende, allerdings traumatische Nierenblutung vorgekommen. Bemerkenswerth ist es, dass in 3 Fällen das Herz nach links, in dem ersten Fall ausserdem auch nach rechts vergrössert gefunden wurde, wie es mehrfach in der Literatur erwähnt und mit dem Auftreten der Blutungen unter Annahme eines erhöhten Blutdrucks in Beziehung gebracht worden ist. Bei dem zweiten und dritten Fall konnte die bestehende Anämie für die Vergrösserung des Herzens verantwortlich gemacht werden, sie spielte hier vielleicht die nämliche Rolle wie bei der Chlorose. In dem ersten Fall, wo Anämie nicht bestand, liess sich eine bestimmte Erklärung für die Herzvergrösserung nicht geben. In dem erstbeschriebenen Fall traten die Symptome der Hämophilie wie gewöhnlich schon im zweiten Lebensjahr auf, im zweiten Fall ist in der zu wenig exacten Anamnese blos bemerkt, dass „schon in früher Jugend" Blutersymptome vorhanden waren. Im dritten Fall datirte die Erscheinung auf den 11. Lebensmonat, im vierten auf das 3. bis 4. Lebensjahr zurück. Sehr charakteristisch und für viele Fälle typisch ist die in dem zweiten Falle gemachte Angabe, dass jedesmal beim Durchbruch eines Zahnes (ob bei der ersten oder zweiten Zahnung ist nicht angegeben) eine profuse Blutung auftrat.

Auch in Betreff der eigenthümlichen Verhältnisse der Heredität verhalten sich unsere Fälle, wie am deutlichsten aus den Stammbäumen hervorgeht, durchaus nach dem bekannten Schema. In allen drei Stammbäumen finden wir, wie es bei der Hämophilie die Regel ist, ausschliesslich männliche Individuen als Bluter notirt, während dagegen ausschliess-



lich das weibliche Geschlecht der erblichen Uebertragung dienstbar gemacht ist, ohne dabei selbst zu erkranken. Von Interesse ist in dieser Beziehung in dem Stammbaum des ersten Kranken besonders die Nachkommenschaft der sechsten Schwester Loosli. Diese verheirathete sich zwei mal und trug in beide Ehen hinein die Hämophilie mit je einem männlichen Sprossen.

Seitdem im Jahr 1784 Fordyce über amerikanische Bluterfamilien und Rave über deutsche Bluter berichtete [Eichhorst (10)], hat man sich stets über das Wesen dieser Krankheit den Kopf zerbrochen und trotzdem ist man bis zur Stunde über Hypothesen nicht hinausgekommen. Diese unsere Unkenntniss ist eigentlich schon durch den gewissermaassen naiven und nichts präjudicirenden Namen der Hämophilie, welchen die Krankheit, wenn ich nicht irre, von Schönlein erhalten hat, recht deutlich charakterisirt, und man kann noch heute diesen Namen nicht durch einen das Wesen der Krankheit deutlicher bezeichnenden ersetzen. Jene Hypothesen drehen sich theils um die Beschaffenheit der Gefässe, theils um diejenige des Blutes.

Man suchte zunächst das Punctum saliens der Hämophilie in abnormer Zerreisslichkeit der Gefässe und glaubte für diese Annahme einige anatomische Daten ins Feld führen zu können. So wollten Hooper, Liston, Fischer [citirt nach Recklinghausen (40)] und Virchow (50) die Gefässwandungen besonders dünn gefunden haben. Virchow (50) und Blagden (1) fanden sie auch verfettet. Besonders der Virchow'sche Befund einer dünnwandigen und engen Beschaffenheit der Aorta und der übrigen Gefässe wurde vielfach für die Pathogenese der Krankheit im Sinne einer abnormen Brüchigkeit der Gefässe verwerthet, ohne dass man berücksichtigte, dass Virchow selbst genau denselben Befund auch bei der Chlorose erhoben hatte, woraus offenbar hervorgeht, dass dieser Befund weder für die Chlorose noch für die Hämophilie eine pathogenetische Bedeutung haben kann. Es ist nun aber offenbar auch durchaus unverständlich, wie die Dünnwandigkeit und selbst die fettige Degeneration der Gefässe, auch wenn dieser Befund bei der Hämophilie constant und damit immer eine abnorme Brüchigkeit verbunden wäre, die Erscheinungen der Hämophilie erklären sollte. Allenfalls könnte man diese Factoren für die Erklärung des Auftretens von Blutungen nach leichten Traumen verwerthen, die lange Dauer der Blutungen, die eigentlich das charakteristischste Merkmal der Hämophilie ist, bleibt darum nicht minder räthselhaft.

Ebenso unzureichend für die Erklärung der klinischen Erscheinungen der Hämophilie sind aus demselben Grunde die von Buhl (4), Birch-Hirschfeld-Förster (12), Kidd (27) und Wickham-Legg (52 u. 53) erhobenen mikroskopischen Befunde an den Capillaren und Uebergangsgefässen, welche Litten (32) citirt.

Auf der andern Seite hat man die mehrfach bei Hämophilen con-



statirte Vergrösserung des linken Ventrikels [Schönlein, Schneider citirt nach 40, Gavoy (14)], welche auch bei dreien unserer Fälle nicht fehlte, für das Vorhandensein eines hohen Blutdrucks, welcher zu Gefässrupturen führen und die lange Dauer der Blutungen erklären soll, verantwortlich gemacht. Die erwähnte, von einigen Autoren hervorgehobene Dünnwandigkeit der Gefässe sollte dabei noch ein begünstigendes Moment für die Ruptur derselben unter dem hohen Druck darstellen. Allein abgesehen davon, dass die Vergrösserung des linken Ventrikels bei weitem nicht constant bei der Hämophilie vorkommt (auch in unserem 4. Fall fehlte sie), ist auch ein hoher Blutdruck bei dieser Krankheit nicht nachgewiesen. In dem einen unserer Fälle wurde der Blutdruck gemessen und im Gegentheil niedriger als in der Norm gefunden (vgl. später). In den andern Fällen sprach die Beschaffenheit des Pulses keineswegs für einen hohen Blutdruck. Was würde übrigens der hypothetische hohe Blutdruck erklären, da wir doch bei der chronischen Nephritis, welche wohl zu den höchsten Blutdrucksteigerungen führt, die es giebt, zwar eine gewisse, übrigens nur in einer Minderzahl der Fälle auftretende Neigung zu spontanen Blutungen beobachten, nicht aber die Eigenthümlichkeit der Blutungen, anzudauern? Und selbst wenn man annehmen wollte, dass bei der Hämophilie zu dem hohen Blutdruck nach den angeführten Autoren noch die Brüchigkeit der Gefässe als wesentliches Moment hinzukommt, so wäre auch mit der Annahme dieser Combination die lange Dauer der Blutungen nicht erklärt.

Nach diesen Ueberlegungen ist wohl die in diese Gruppe der Erklärungen gehörige Immermann'sche Theorie der Hämophilie, wonach diese durch ein angeborenes Missverhältniss zwischen der Grösse des Blutvolumens und der Capacität des Gefässapparats und darauf beruhendem hohen Blutdruck zu Stande kommt, ohne weiteres abzulehnen, obschon sie sich mit einem gewissen Recht auf jene anatomischen Befunde an Herz und Gefässen und auf die Autorität Virchow's stützt. Das nämliche gilt von der verwandten Theorie Oertel's (38), welcher bei der Hämophilie von einer „hydrämischen Plethora" spricht, ohne für diese Annahme irgend einen Beweis anzuführen.

Viel näher liegt es offenbar, wenn man ausgeht von der Schwerstillbarkeit der hämophilen Blutungen, dem charakteristischsten Symptom der Krankheit, anzunehmen, dass die Ursache der Erkrankung mit einer abnormen Beschaffenheit des Blutes — man wird wohl ohne weiteres an eine mangelhafte Gerinnungsfähigkeit des Blutes denken — zusammenhängt, obschon ja nicht zu verhehlen ist, dass diese Verlegung der Krankheitsursache in das Blut wiederum die spontanen Blutungen und speciell die auf bestimmte Organe beschränkten sogenannten localen Blutungen auf hämophiler Grundlage, die z. B. ausschliesslich als Nierenblutungen auftreten können [Senator (47)], nicht ohne weiteres erklärt. Ich werde jedoch im Verlauf meiner Darstellung zeigen, in welcher Weise

vielleicht doch, auch wenn man annimmt, dass die Hämophilie auf eine Störung der Blutgerinnung beruht, ein Bindeglied zwischen der Schwerstillbarkeit der traumatischen Blutungen und dem Auftreten der spontanen und speciell der sogenannten localen spontanen Blutungen gefunden werden kann.

Fragen wir uns nun auch hier wieder, ob, abgesehen von der zuletzt erwähnten Schwierigkeit, die bisherigen Untersuchungen des Blutes irgend welche Anhaltspunkte für die Erklärung der Hämophilie von dieser Seite her, d. h. aus einer abnormen Beschaffenheit des Blutes, bieten. Litten (32 und 33) kommt in seiner kritischen Darstellung von dem Wesen der Hämophilie auch in Betreff dieser Frage zu durchaus negativen Resultaten. Charakteristische und constante morphologische Veränderungen des Blutes wurden, abgesehen von den Erscheinungen der consecutiven Anämie nach den Blutungen, nicht gefunden — auch die Befunde von Litten selbst in 4 Fällen waren in dieser Beziehung, abgesehen von den anämischen Erscheinungen, durchaus negativ. Bei zwei anämischen Hämophilen fand Litten eine Vermehrung der Blutplättchen, was mit Rücksicht auf eine später zu ventilirende Frage von einigem Interesse ist. Ebenso wenig finden sich nach Litten constante Veränderungen des Salzgehaltes und des Fibringehaltes des Blutes bei der Hämophilie. Nach Recklinghausen (40) fand Heyland 5 pM., Gavoy-Ritter 2,6 und Otte 4,3 pM. Fibrin in dem hämophilen Blut, Zahlen, welche (vgl. später) innerhalb der Norm liegen. Ja selbst die nächstliegende Annahme, dass es sich bei der Hämophilie aus irgend einem Grund um die Herabsetzung der Gerinnbarkeit des Blutes handle, konnte Litten in der Literatur keineswegs in eindeutiger Weise bestätigt finden, ebenso wenig wie M. B. Schmidt (46). Wohl fanden Grandidier (16), Lossen (34) und Andere, namentlich aber Wright (54) eine Herabsetzung der Gerinnungsfähigkeit. Andere jedoch vermissten dieselbe oder behaupten, wie A. Hoffmann [citirt nach Litten (33)], dass eine solche erst in späteren Stadien nach grossen Blutverlusten zu Stande kommt[1]). Wie sich diese Widersprüche lösen, soll später in der folgenden Darstellung meiner eigenen Beobachtungen gezeigt werden.

Wohl keine ernsthafte Discussion verdient die Annahme von W. Koch [citirt nach Litten (32)], wonach die Hämophilie, diese exquisit hereditäre Constitutionsanomalie, eine toxische Infectionskrankheit sei. Es wären übrigens mit dieser Annahme die Erscheinungen pathogenetisch noch nicht erklärt.

---

1) Eine Behauptung, die übrigens a potiori ja um so mehr beweisen würde in Anbetracht der durch Cohnheim (Allg. Path. 1882, Bd. I, S. 387) festgestellten Thatsache, dass Blutverluste die Gerinnungsfähigkeit des Blutes erhöhen.

Eigene Untersuchungen über das Wesen der Hämophilie.

Der Blutdruck bei Hämophilie.

Mit Rücksicht auf die angebliche Bedeutung eines gesteigerten Blutdrucks für die Erscheinungen der Hämophilie (vgl. oben) haben wir bei dem einen unserer Patienten, Ruch, den Blutdruck mittelst des Riva-Rocci'schen Sphygmomanometers bestimmt und denselben sogar recht niedrig, nämlich blos 115 mm Hg gefunden. Bei den andern Patienten wurde die Messung leider unterlassen, aus der Palpation des Pulses ergab sich aber, dass auch diese Kranke keinesfalls einen gesteigerten Blutdruck hatten. Mit diesen Befunden ist der Hypothese, dass die Hämophilie auf einem gesteigerten Blutdruck beruhe, einer Hypothese, die schon an innerer Unwahrscheinlichkeit leidet (vgl. oben), jeder Boden entzogen.

Morphologie des Blutes bei Hämophilie.

Die am 1. Nov. bei Ruch (Fall I) vorgenommene Blutuntersuchung ergab: Hämoglobin (mit meinem neuen Hämometer bestimmt) 110 pCt., rothe Blutkörperchen 7 040 000, Leukocyten 6200, wovon 63 pCt. polymorphkernig, 31 pCt. Lymphocyten, 0,5 pCt. grosse mononucleäre, 1,5 pCt. Uebergangsformen, 0 pCt. Mastzellen, 4 pCt. eosinophile Zellen. Keine formveränderte rothe oder weisse Blutkörperchen. Es ergiebt sich somit ausser einer leichten Verminderung der Gesammtleukocytenzahl eine geringe relative Verminderung der polymorphkernigen und eine leichte relative Vermehrung der Lymphocyten. Leider wurde auf die Blutplättchen, deren durch Morawitz (36 Heft 3 und 4) nachgewiesene Beziehung zur Blutgerinnung damals noch nicht bekannt war, in diesem Fall nicht Rücksicht genommen (vgl. dagegen die Untersuchung bei den Fällen III und IV). Der erwähnte Blutbefund ist sehr ähnlich demjenigen von Wright (54), welcher bei einem hereditären Bluter blos 54 pCt. polynucleäre Leukocyten fand. Ich bemerke noch, dass zur Zeit dieser Blutuntersuchung die Hämophilie unseres Patienten sich in einem manifesten Zustand befand, indem gerade zu dieser Zeit eine Anschwellung des Malleolus externus des rechten Fusses und ausserdem Nasenbluten aufgetreten war.

Bei Fall II, Lüdi, kann das Resultat der morphologischen Blutuntersuchung nicht auf die Hämophilie als solche bezogen werden, weil der Kranke zu dieser Zeit in Folge des Blutverlustes, der erst kurz vor der Untersuchung aufgehört hatte, erheblich anämisch war. Die Untersuchung ergab bei diesem Kranken 60 pCt. Hämoglobin (mit meinem neuen Hämometer bestimmt), 7400 Leukocyten, 3 776 000 rothe Blutkörperchen. In diesem Fall wurde die detaillirte Zählung der einzelnen Arten von Leukocyten unterlassen, was allerdings deshalb nicht so sehr eine Lücke bedeutet, weil der Fall durch die complicirende Anämie in Bezug auf die Verwerthung des Blutbefundes kein reiner war.

In Fall III und IV wurde auch das Verhalten der Blutplättchen



untersucht, wobei sich aber die in der Literatur viel zu wenig betonte Schwierigkeit herausstellte, über diese Elemente des Blutes exacte Zahlenangaben zu machen. Es wurden eine ganze Anzahl theils schon bekannter, theils neuer Methoden zur Conservirung und Färbung der Blutplättchen versucht. Im Allgemeinen bewährte sich als Zusatzflüssigkeit die von Bizzozero angegebene concentrirte 14 procentige Magnesiumsulfatlösung mit schwachem Gehalt an Dahlia, Methylviolett oder Methylenblau am besten. Auch 20 proc. Magnesiumsulfatlösung gab gute Resultate. Zusatz von 1 proc. Osmiumsäure zu diesen Flüssigkeiten schien zur Conservirung der Blutplättchen beizutragen. Die genannten Farbstoffe wurden in geringer Menge (um Niederschläge zu vermeiden) den Conservirungsflüssigkeiten zugesetzt, so dass die Lösung in einem Messcylinderchen von 10 ccm noch gut durchsichtig erschien. Bei allen diesen Färbungen zeigte sich aber die Schwierigkeit, dass manche der an Blutplättchen erinnernden Elemente ungefärbt blieben, und es war dann kaum möglich, anzugeben, ob es sich um Niederschläge oder um Blutplättchen handelte. Nach der Terminologie von Bizzozero, an die wir uns wohl in Betreff der oft etwas zweifelhaften Entscheidung, welche Gebilde man zu den Blutplättchen rechnen soll, halten müssen, haben wir blos die mit den betreffenden Farbstoffen gefärbten Gebilde als Blutplättchen gezählt. Die hämoglobinhaltigen Gebilde, die manche Autoren auch zu den Blutplättchen rechnen, sind nicht mitgezählt worden. Jedem, der die Blutplättchenliteratur etwas verfolgt hat, dürfte es klar geworden sein, was dieselbe für einen verschwommenen Charakter hat in Folge des Umstandes, dass offenbar die verschiedenen Autoren ganz verschiedene Dinge mit dem Namen der Blutplättchen bezeichnet und gezählt haben und dabei gewöhnlich nicht einmal die Conservirungsmethoden und Färbungen angeben, mit denen sie gearbeitet haben. Während Bizzozero, der wohl den Begriff am schärfsten gefasst hat, blos die sich in charakteristischer Weise färbenden Elemente von bestimmter Form und ohne Hämoglobingehalt als Blutplättchen bezeichnet, werden von andern Autoren alle kleinen hämoglobinfreien Partikelchen als Blutplättchen bezeichnet und dabei gewiss auch mancherlei Niederschläge miteinbegriffen. Eine dritte Gruppe von Autoren rechnet sogar hämoglobinhaltige Elemente zu den Blutplättchen. Aus diesem Grunde ist es auch sehr schwer, über die Normalzahlen der Blutplättchen zuverlässigen Aufschluss zu geben, und es ist deshalb auffällig, mit welch spielender Eleganz sich die meisten Autoren und unter diesen auch Hämatologen von Fach über die Schwierigkeit hinwegsetzen, Angaben über Vermehrung oder Verminderung der Blutplättchen zu machen. Man sollte nach der Literatur glauben, dass es die leichteste Sache von der Welt sei, Blutplättchen zu zählen, und doch ist dies schon wegen der Unsicherheit des Begriffs keineswegs der Fall. Wir glauben aber dadurch, dass wir uns an die Beschreibung und Definition von

Bizzozero gehalten haben und die seiner Beschreibung entsprechenden Gebilde im Blute unserer Kranken und vergleichsweise im Blute gesunder Controllpersonen zählten, trotzdem ziemlich sichern Aufschluss über die Frage der Vermehrung oder Verminderung der Blutplättchen erhalten zu haben. Die Zählungen wurden nach Bizzozero in der Weise ausgeführt, dass man einen Tropfen der betreffenden Conservirungs- und Farbflüssigkeit (vgl. oben) auf die Fingerkuppe brachte, dann mittelst des Francke-schen Schneppers durch diesen Tropfen hindurch die Haut anstach, so dass das austretende Blut sofort sich mit der Flüssigkeit mischte und nun in der Zählkammer an dieser Mischung das Verhältniss der Blutplättchen zu den rothen Blutkörperchen eruirte. Durch die in der gewöhnlichen Weise vorgenommene Bestimmung der absoluten Zahl der rothen Blutkörperchen ermittelte man dann den absoluten Werth dieses Zahlenverhältnisses resp. die absolute Zahl der Blutplättchen. Die in der Literatur angegebenen Normalzahlen schwankten je nach den angewandten Methoden zwischen 180000 und 500000 (58, 59 und 60). Jedoch kommen wohl in erster Linie die Zahlen von Afanassiew (58) in Betracht, welche zwischen 200 000 und 300 000 schwankten, da dieser Autor nach der nämlichen Methode zählte wie wir[1]).

Bei unserem Fall III, Jacob, wurde die morphologische Blutuntersuchung doppelt vorgenommen, einmal zur Zeit, wo der Kranke noch anämisch war, und dann, nachdem die Anämie durch die eingeleitete Eisentherapie gehoben war. Die erste Untersuchung ergab Folgendes (22. Mai 1904): Hämoglobingehalt 55 pCt., Zahl der rothen Blutkörperchen 2 480 000, Zahl der Leukocyten 6700. Die rothen Blutkörperchen zeigen Polychromasie und basophile Körnung, dagegen keine Poikilocytose. Keine kernhaltigen rothen Blutkörperchen. Specificirung der Leukocyten (Jenner'sche Färbung): Neutrophile polynucleäre 54,6 pCt., eosinophile 2,4 pCt., grosse mononucleäre ungekörnte 0, Uebergangsformen 0, Lymphocyten 42,4 pCt., Mastzellen 0. Von ungewöhnlichen Formen fanden sich 13,4 Myelocyten im cmm (= 0,2 pCt.). Am 16. August 1904 ergab die Untersuchung Folgendes: Neutrophile 56 pCt., eosinophile 4 pCt., grosse mononucleäre ungekörnte und Uebergangsformen 0, Lymphocyten 39,5, Mastzellen 0,5 pCt., keine ungewöhnlichen Formen. Die Zählung der Blutplättchen ergab zl. übereinstimmend am 16. Juli und nachher nochmals am 9. August nach verschiedenen Methoden 150 000—160 000 pro cmm.

1) Anmerkung bei der Correctur. Die Arbeit von Helber (Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 81, H. 3 u. 4), welche mir in Betreff der Zählung der Blutplättchen einen wesentlichen Fortschritt zu bedeuten scheint, indem Helber zur Identificirung der Blutplättchen die Zählung in besonderer Zählkammer bei starker Vergrösserung vornimmt, konnte nicht mehr berücksichtigt werden, da die vorliegende Arbeit vor dem Erscheinen des Helber'schen Aufsatzes eingereicht wurde. Uebrigens kommt Helber mittelst seiner Methode zu ähnlichen Normalzahlen für die Blutplättchen wie Afanassiew.



In Fall IV, bei Maibach, ergab der Blutbefund am 9. Juli folgendes Resultat: Hgl 105—110 pCt., Zahl der rothen Blutkörperchen 4 800 000, Hämoglobinquotient 1,14, Leukocytenzahl 3600. Geldrollenbildung gut, keine besonderen Eigenthümlichkeiten der rothen Blutkörperchen, keine kernhaltigen Erythrocyten. Specificirung der Leukocyten mittelst der Jenner'schen Färbung: Neutrophile polynucleäre 45,2 pCt., eosinophile 7,5 pCt., grosse einkernige ungekörnte 0,25, Uebergangsformen 2,7, Lymphocyten 44 pCt., Mastzellen 0. Keine ungewöhnlichen Formen. Die Zählung der Blutplättchen ergab am 9. Juli 170 000, am 8. August 140 000.

Wenn wir diese morphologischen Untersuchungsresultate zusammenfassen, so finden wir also die Leukocytenzahlen normal oder leicht herabgesetzt, dabei in allen drei Fällen, wo die Specificirung vorgenommen wurde, ein relatives Ueberwiegen der Lymphocyten gegenüber den polynucleären neutrophilen im Verhältniss zur Norm (Uebereinstimmung mit Wright vgl. oben). Diese procentische Verschiebung war in 2 Fällen sogar recht beträchtlich. Bei nicht vermehrter Gesammtleukocytenzahl bedeutet dies natürlich auch eine absolute Verminderung der polynucleären Leukocyten. Diese Verschiebung des Zahlenverhältnisses der polynucleären und mononucleären Leukocyten scheint hiernach ein häufiges, wenn nicht constantes Merkmal der hämophilen Blutbeschaffenheit zu sein. In einem der Fälle war eine leichte Vermehrung der eosinophilen Zellen (7 pCt.) vorhanden. In einem Fall fanden sich (bei bestehender Anämie) 0,2 pCt. Myelocyten. Die Blutplättchenzahl wich in den 2 Fällen, wo dieselbe untersucht wurde, nicht sehr wesentlich von der Norm ab. Litten spricht, wie schon früher angeführt, von einer Vermehrung der Blutplättchen. Die Zahlen, die wir gefunden haben, sind zwar, wenn man sich an die oben angegebenen Normalzahlen hält, als niedrig zu bezeichnen, allein ich glaube, dass hierauf in Anbetracht des Umstandes, dass in unsern Zahlen blos die sich färbenden Elemente enthalten sind, kein grosses Gewicht zu legen ist und dass man wohl sagen kann, dass sich die gefundenen Zahlen in den Grenzen der Norm bewegen. Controluntersuchungen bei Gesunden ergaben denn auch, dass auch bei diesen unter Befolgung derselben Methodik nicht selten Zahlen vorkommen, welche nicht höher sind.

Wassergehalt, osmotischer Druck und Alkalitätsgrad des hämophilen Blutes.

Da mit Rücksicht auf die Gefahr einer Venenpunction es nicht möglich war, dem Patienten grosse Mengen Blutes zu entziehen, so konnte sich eine chemische Untersuchung des Blutes nur auf einige wenige Punkte und die einfachsten Fragestellungen beziehen. Ich bestimmte den Wassergehalt resp. den Trockenrückstand, den osmotischen Druck und die Alkalität des Blutes. Diese Bestimmungen wurden nur



bei dem einen der Fälle, Ruch, ausgeführt. Eine Bestimmung des Aschengehalts des Blutes wurde dabei leider unterlassen. Dieselbe hätte aber wohl in Anbetracht des normalen Verhaltens des osmotischen Druckes des Blutes keine Abweichungen von der Norm ergeben.

Wassergehalt des Blutserums. Bei Anlass der quantitativen Fibrinbestimmung (vgl. später) hatte ich von dem Patienten Ruch 3,343 g Serum gewonnen. Dasselbe wurde bei 110° C. getrocknet und gab dabei einen Trockenrückstand von 0,343 = 10,26 pCt. Bei einer gesunden Person, die auch als Controlperson für die Fibrinbestimmung benutzt wurde, ergab die in gleicher Weise ausgeführte Trockenbestimmung 9,45 pCt. Beide Zahlen stimmen ziemlich gut überein mit den Werthen 9,9 und 10,1 pCt., welche Bunge (5) für das normale menschliche Blutserum fand.

Osmotischer Druck des Blutserums. Vor dem Trocknen wurden die oben erwähnten Sera für die Beurtheilung des osmotischen Druckes einer Gefrierpunktsbestimmung unterworfen. Dieselbe ergab sowohl für den hämophilen Ruch als für die gesunde Controlperson wie in der Norm 0,56° C. Der normale Werth, den ich bei der gesunden Controlperson fand, zeigt, dass technisch richtig verfahren wurde.

Alkalitätsgrad des Blutes. In unserem ersten Fall (Ruch) wurde auch die Alkalität des Blutes bestimmt. Anlass zu diesem Befunde war die durch Alexander Schmidt festgestellte Thatsache, dass das Schmidt'sche Prothrombin, eine Vorstufe des Thrombins oder Fibrinfermentes durch Alkalien in Thrombin umgewandelt wird (44 und 45). Es handelt sich dabei (vgl. S. 294 f., Anmerkung) um dasjenige Proferment, welches von Morawitz (35) als Betaprothrombin bezeichnet wird. Mit Rücksicht hierauf also wurde bei unserem Patienten Ruch die Alkalität des lackfarbig gemachten Blutes nach Engel-Löwy mittelst Lakmoidtitration bestimmt. Die eine Bestimmung ergab für 0,05 Blut eine Alkalität von 0,45, die andere eine solche von 0,5 ccm $^1/_{75}$ Normaloxalsäure. Der Unterschied beider Werthe liegt innerhalb der Fehlergrenzen der Methode und der Befund kann nach den Angaben von Engel als normal gelten. Vorsichtshalber titrirte ich vergleichsweise das Blut einer gesunden Controlperson (Siegenthaler, Epilepsie) und erhielt in zwei Bestimmungen 0,5 und 0,5 ccm $^1/_{75}$ Normaloxalsäure. Hieraus geht hervor, dass die Hämophilie nicht von veränderten Alkalitätsverhältnissen des Blutes abhängig sein kann.

Verhalten der Blutgerinnung bei Hämophilie und das Wesen dieser Erkrankung.

Selbstverständlich concentrirt sich das chemische Interesse bei der Hämophilie auf die Frage, wie sich das hämophile Blut in Betreff seiner Gerinnung verhalte. Wenn, was a priori nicht unwahrscheinlich erscheint, die Verhältnisse der Blutgerinnung mit der langen Dauer der hämophilen

Blutungen etwas zu thun haben, so kann dies in doppelter Weise der Fall sein. Es kann sich entweder um die Bildung zu wenig fester Gerinnsel oder aber um eine zu langsame Gerinnung handeln. Für beide Annahmen hat man allerdings bei der groben Betrachtung der Dinge zunächst keinen Anhaltspunkt, da man nicht selten äussere Blutungen bei Hämophilen unter compacten Gerinnseln hervortreten sieht, wie es ja auch bei unserem Patienten Lüdi der Fall war. Es genügt aber natürlich für die Blutstillung nicht, dass Blutgerinnsel gebildet werden, sondern es kommt dabei an auf die quantitativen Verhältnisse in Betreff der Fibrinmenge resp. der von ihr wohl abhängigen Festigkeit des Gerinnsels und in Betreff der Gerinnungsgeschwindigkeit. Unsere beiden Fälle wurden nach beiden Richtungen hin zu Untersuchungen verwerthet.

Fibringehalt des hämophilen Blutes.

Bei unserem ersten Patienten Ruch wurden folgende Bestimmungen ausgeführt: Am 6. Januar wurde dem Patienten durch Lancettstich in die Fingerspitze eine grössere Menge Blut entzogen. Die Wägung ergab, dass die entzogene Blutmenge 17,025 g betrug. Das Blut wurde 2 mal 24 Stunden an einem kühlen Ort zur Gerinnung stehen gelassen. Ich betone den Modus der Fibringewinnung, weil Alexander Schmidt (45) gezeigt hat, dass die Fibrinausbeute verschieden ist, je nachdem man das Blut einfach gerinnen lässt oder es durch Schlagen defibrinirt. Das Gerinnsel wurde in einer Reibschale zerrieben, auf einem grösseren gewogenen Filter mit grossen Mengen chloroformgesättigten Wassers bis zur völligen Entfärbung ausgewaschen, mittelst Alkohol und Aether von Fett befreit, bei 110—115° C. getrocknet bis zu constantem Gewicht und zwischen zwei Uhrgläsern gewogen. Die Bestimmung ergab: Gewicht des trockenen Fibrins 0,059 = 3,5 pro Mille der verarbeiteten Blutmenge. Am 12. Januar wurde eine zweite Bestimmung in genau gleicher Weise durchgeführt. Entzogene Blutmenge 13,767, gefundene Fibrinmenge 0,091 = 6,61 pro Mille der verarbeiteten Blutmenge. Diese Zahlen stehen den wenigen schon früher angeführten Angaben nahe, welche in der Literatur über den Fibringehalt des hämophilen Blutes enthalten sind: Heyland fand [citirt nach Recklinghausen (40)] 5 pro Mille, Gavoy-Ritter (ibidem) 2,6, Otte (citirt nach Grandidier) 4,3 pro Mille.

Um die Bedeutung dieser Zahlen zu beurtheilen, muss man sie mit den Zahlen für den normalen Fibringehalt des menschlichen Blutes vergleichen. Hierüber finde ich nur sehr spärliche Anhaltspunkte in der Literatur. Bunge (5) giebt an, dass die Menge Fibrin gewöhnlich 1,0—4,0 pro Mille des Blutgewichts betrage, spricht sich aber nicht aus, ob er damit speciell Menschenblut im Auge hat. Dagegen theilt er für menschliches Blut eine Analyse mit, welche 3,93 pro Mille der Blutmenge Fibrin ergab. Bei einer andern Bestimmung erhielt Bunge blos 1,9 pro Mille. Der Fibringehalt des Blutes kann also schon unter



normalen Verhältnissen sehr wechseln. Die Zahlen, welche ich für die Fibrinmenge des Hämophilen erhielt, liegen, die eine zwischen diesen Bunge'schen Zahlen, die andere sogar oberhalb derselben. Ich habe übrigens selbst nach genau der nämlichen Methode den Fibringehalt des Blutes bei einer gesunden Vergleichsperson gleichen Geschlechts und ungefähr gleichen Alters bestimmt. Die Bestimmung ergab ein mit dem Befund unseres Kranken ungefähr übereinstimmendes Resultat. Es handelte sich um einen Reconvalescenten von Gelenkrheumatismus Namens Zumbach. Das Blut wurde durch Venenpunction gewonnen. Die entzogene Blutmenge betrug 15,685 g, das Gewicht des trockenen Fibrins 0,092 = 5,9 pro Mille der Blutmenge.

Der Schluss, der aus diesen Untersuchungen gezogen werden muss, ist, dass das Blut der Hämophilen bei der Gerinnung mindestens ebenso viel Fibrin liefert als normales Blut, dass also die hämophile Beschaffenheit eines Menschen nicht an einem Mangel des Blutes an Fibrinogen resp. Fibrin liegen kann. Ich betone dabei, dass bei dem hämophilen Patienten, an welchem die Bestimmung ausgeführt wurde, zur Zeit der Bestimmung die Hämophilie keineswegs latent war, sondern dass er zu dieser Zeit exquisit hämophile Beschaffenheit zeigte, welche sich in der langen Nachdauer der Blutung aus der kleinen Fingerverletzung äusserte und welche allein es mir ermöglichte, ohne dem Patienten eine erheblichere, vielleicht gefährliche Verletzung, wie die Punction einer Vene, zuzumuthen, einfach aus einer kleinen Lancettstichwunde die nicht unerhebliche Blutmenge zu gewinnen, deren ich zur Fibrinbestimmung bedurfte. Von der lang dauernden Nachblutung soll übrigens nachher bei der Besprechung der Gerinnungsgeschwindigkeit des hämophilen Blutes gesprochen werden.

Die Gerinnungsgeschwindigkeit des hämophilen Blutes.

Mit Rücksicht auf die widersprechenden Angaben über die Gerinnungsgeschwindigkeit des Blutes bei Hämophilie wurde zunächst die Gerinnungszeit in unseren Fällen bestimmt. Die Resultate sind geeignet, jene widersprechenden Angaben der Literatur aufzuklären. Als Methode bediente ich mich des folgenden von Vierordt angegebenen Verfahrens: Aus dem einer kleinen Stichwunde in der Fingerspitze entquellenden Blutstropfen wird eine ca. 1 cm hohe Blutsäule in eine 1—2 mm im inneren Durchmesser haltende und 5 cm lange Glascapillare aufgesogen und in dieselbe von der anderen Seite her, das Blut durchdringend, ein vorher sorgfältig gereinigtes, in Alkohol und Aether ausgekochtes, mindestens 10 cm langes weisses Pferdehaar eingeführt. Dasselbe darf nur an seinem hintern Ende, welches mit dem Blute nicht in Berührung kommt, angefasst werden. Die Capillare darf zur Vermeidung von Erwärmung nicht an der Stelle gehalten werden, wo sich das Blut befindet. Jede halbe oder ganze Minute wird das Pferdehaar um einige Millimeter durch die Blutsäule aus der Capillare herausgeschoben. Anfangs haftet



an demselben kein Blut. Der Moment, wo die Gerinnung beginnt, kennzeichnet sich durch das Auftreten einer flächenhaften röthlichen Verfärbung des Pferdehaares, dem dabei kleine Gerinnsel anhaften.[1]) Sobald das Blut völlig geronnen ist, kommt das Pferdehaar bei weiterem Vorschieben wieder weiss zum Vorschein oder es wird der ganze Inhalt der Capillare in Form eines compacten Gerinnsels sammt dem Pferdehaar aus der Capillare herausgeschoben.

Während Vierordt als normale Gerinnungszeit 9 Minuten angiebt, habe ich gefunden, dass normaler Weise, abgesehen von individuellen Schwankungen, diese Zeit nicht unerheblich wechseln kann, wahrscheinlich in Abhängigkeit von der Aussentemperatur, von der Art der Wunde, aus der man das Blut nimmt, von der Zeit, welche seit der Anlegung der Wunde verstrichen ist, und von der Weite der zur Untersuchung verwendeten Capillare. Aus diesem Grunde stellte ich die Bestimmungen bei unseren Hämophilen so an, dass jeder Versuch mit einem Controlversuch bei einem Gesunden gleichen Alters und Geschlechts verbunden wurde und dass die beiden zusammengehörigen Versuche gleichzeitig im gleichen Raum, also bei gleicher Temperatur und mit Stücken ein und derselben Capillare ausgeführt wurden, das letztere, um sicher zu sein, dass in den zusammengehörigen Versuchen Capillaren von genau gleichem Lumen zur Verwendung kamen. Benutzt wurden die Capillaren, welche wir sonst für die Mett'sche Verdauungsprobe benutzen und die ein Lumen von fast 2 mm haben. Die Blutentziehung geschah stets mittels der Francke'schen Nadel.[2]) Durch die grosse und constante Geschwindigkeit, mit welcher bei Anwendung dieses Instruments eine kleine Lancette bis zu constanter Tiefe in die Haut geschleudert wird, hat man die Garantie, stets eine reine, nicht gequetschte Schnittwunde von constanter Beschaffenheit zu erhalten.

Gerinnungszeit bei Ruch. Nach dieser Methode wurde zunächst bei unserem ersten Patienten Ruch, und zwar in einer blutungsfreien Periode, die Gerinnungszeit des Blutes bestimmt.

Versuch 1. Ruch, 7. November 1902. Es wird dem Patienten mittelst der Francke'schen Nadel eine kleine Stichwunde in eine Fingerspitze beigebracht und die Gerinnungszeit des austretenden Blutes nach der beschriebenen Methode bestimmt. Es ergiebt sich erst nach 20 Minuten deutliche Gerinnung, während bei einer gesunden gleichaltrigen Controlperson (Berger) schon nach vier Minuten ausgesprochene Gerinnung vorhanden ist. Ein Versuch aus neuer Stichwunde ergiebt bei Ruch wieder nach 20 Minuten, bei der Controllperson nach 10 Minuten deutliche Gerinnung. Die Nachblutung aus den Stichwunden dauert bei Ruch nicht besonders lange (solche kleine scharfe Schnittwunden schliessen sich offenbar elastisch), dagegen ist es bemerkenswerth, dass auf Druck noch nach 55 Minuten aus der Wunde Blut hervor-

1) Kleine punktförmige rothe Krümelchen, die zuweilen schon frühzeitig dem Pferdehaar anhaften, dürfen nicht gerechnet werden, da sie bloss auf Eintrocknung des Blutes an der Mündung der Capillaren beruhen.

2) Vergl. mein Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden.



spritzt, während bei der gesunden Controlperson dies nach 55 Minuten nicht mehr der Fall ist.

Dieser Versuch ergiebt also eine deutliche Verlangsamung der Gerinnung des hämophilen Blutes.

Versuch 2. Ruch, 13. November 1902.

Ruch.	Berger (gesunde Controlperson).
11 Uhr 43 Min. Stich in den l. Goldfinger.	11 Uhr 43 Min. Stich in den Goldfinger.
Erst nach 20 Minuten kaum merkliche rothe Schicht am Pferdehaar.	Nach $8^1/_2$ Minuten continuirliche geronnene Schicht am Pferdehaar.
Nach 27 Minuten kleine Fibringerinnsel dem Pferdehaare anhaftend.	„ 10 „ compacte Gerinnung.
„ 29 „ Gerinnung etwas stärker.	
„ 35 „ dickere Klümpchen.	
„ 47 „ vollkommene Gerinnung, Pferdehaar kommt weiss zum Vorschein.	

Es ergab sich also hier eine noch viel beträchtlichere Verzögerung der Gerinnung des hämophilen Blutes gegenüber normalem Blut, als bei Versuch 1. Von Interesse ist hier auch die Dauer der Blutung. Die spontane Blutung hörte auch bei Ruch ziemlich bald auf, nach 21 und auch nach 37 Minuten bluteten bei beiden Versuchspersonen die Wunden noch auf Druck, nach 1 Stunde und 8 Minuten erhielt man durch Druck bei Berger kein Blut mehr, während bei Ruch zu dieser Zeit die Stichwunde wieder reichlich und dauernd zu bluten anfing. Der Versuch musste hier aus äusseren Gründen unterbrochen werden.

Versuch 3. Ruch, 6. Januar 1903.

Ruch.	Gesunde Controlperson (Zumbach).
3 Uhr 25 Min. Stich in den Finger.	3 Uhr 25 Min. Stich in den Finger.
Nach 8 Minuten schwache Röthung des Haares.	Nach $5^1/_2$ Minuten beginnende Gerinnung.
„ 12 „ kleine Gerinnsel.	„ 6 „ starke Gerinnung.
„ 16 „ vollendete Gerinnung.	„ 8 „ Gerinnung vollendet.

Auch hier also: Erhebliche Verzögerung der Gerinnung des hämophilen Blutes.

Versuch 4. Ruch, 6. Jan. 1903. Am nämlichen Tag mit der letzten Untersuchung entzog ich dem Patienten Ruch aus einer etwas grösseren Stichwunde die Menge von 17 Gramm Blut zum Zwecke der Bestimmung des Fibringehaltes, des Trockenrückstandes des Serums und des osmotischen Druckes (vgl. S. 281 f.). Die Lancettstichwunde, welche zu diesem Zweck dem Patienten am Finger applicirt wurde, war 3—4 mm lang und ebenso tief. Das Blut quoll in sehr grossen Tropfen aus dieser Wunde, so dass in kurzer Zeit die 17 ccm gesammelt waren. Das in einem weithalsigen Fläschchen aufgefangene Blut blieb ca. 2 Stunden für die äusserliche Betrachtung flüssig, während bekanntlich normales Blut ähnlich behandelt stets in wenig Minuten compact gerinnt. Es scheint hieraus unter Berücksichtigung der vorhergehende Versuche hervorzugehen, das die Gerinnungszeit bei Hämophilie um so länger gefunden wird, je grösser die zur Untersuchung verwendete Blutmenge ist. Es empfiehlt sich deshalb, um die verzögerte Gerinnung des hämophilen Blutes



festzustellen, bei der Anwendung der Vierordt'schen Methode nicht zu enge Capillaren zu verwenden und sich überhaupt nicht auf diese Methode zu beschränken, sondern auch grössere Blutmengen auf ihre Gerinnung zu prüfen. In dieser Verschiedenheit der Gerinnungszeit je nach der verwendeten Blutmenge mag einer der Gründe liegen für die widersprechenden Befunde in Betreff der Gerinnung bei der Hämophilie. Weitere Gründe hierfür werden wir nachher kennen lernen (vgl. diese Seite unten und später S. 292). Bevor in diesem Versuch die verspätete Gerinnung des hämophilen Blutes eintrat, sammelte sich binnen 2 Stunden ein farbloses Plasma über der Blutkörperchenschicht an. Binnen einer weiteren Stunde gerann diese helle Schicht theilweise zu einer grauweisslichen Speckhaut. Dem gegenüber zeigte eine ungefähr gleich grosse Blutprobe bei der Controlperson Zumbach, welche ebenfalls zum Zwecke der Fibrinbestimmung benutzt wurde, schon während der Blutentziehung (welche durch Venenpunktion gemacht wurde da aus einer Fingerwunde hier kaum die genügende Menge erhältlich gewesen wäre), compacte Gerinnung, aus welcher ca. 5 Minuten nach Beendigung der Entziehung sich Serum auszuscheiden begann. Die Fingerwunde des hämophilen Patienten blutete, nachdem sie mit gewöhnlichem Verbandstoff verbunden worden war, noch nach $3^1/_2$ Stunden äusserst lebhaft und es wurde deshalb ein mit 2 proc. steriler Gelatine getränkter Verband applicirt. Als derselbe nach 3 Tagen entfernt wurde, blutete die Wunde sofort wieder stark und erst nachdem ein neuer Gelatineverband noch mehrere Tage gelegen hatte, kam die Blutung definitiv zum Stillstand.

Es geht aus all diesen Beobachtungen, namentlich schön aus Versuch 4, unzweideutig eine Verlängerung der Gerinnungszeit des Blutes bei dem hämophilen Patienten Ruch gegenüber den unter gleichen Versuchsbedingungen untersuchten normalen Personen hervor. Dies gilt allerdings, wie die späteren Versuche bei Lüdi zeigen werden, bloss für die blutungsfreie Zeit der Hämophilie. Die Verlängerung der Gerinnungszeit bezieht sich sowohl auf den ersten Beginn der Gerinnung als auf deren Vollendung. Jedoch ist bei den Capillarröhrchenversuchen, wie aus den Versuchen 2 und 3 hervorgeht, der Unterschied für den Beginn der Gerinnung weit weniger auffällig als für die vollendete Gerinnung. Möglicherweise ist das Vorkommen einer solchen Verwischung des Unterschiedes für den Beginn der Gerinnung ein weiterer Grund, weshalb nicht alle Untersucher bei der Hämophilie in der blutungsfreien Zeit eine Verzögerung der Gerinnung constatirt haben. Es bestätigen also meine Befunde diejenigen von von Wright (54), desjenigen Autors, der wohl mit der zuverlässigsten Methode Bestimmungen der Gerinnungszeit bei Hämophilie vorgenommen hat.

Gerinnungszeit bei Lüdi. Sehr interessante und wichtige Resultate ergab die Untersuchung der Gerinnungszeit des hämophilen Blutes bei unserem zweiten hämophilen Patienten, Lüdi.

a) Versuche bei Lüdi während der Fortdauer des hämophilen Blutverlustes. Diese Versuche müssen von denjenigen, welche erst nach dem Stehen der hämophilen Blutung vorgenommen wurden, getrennt werden, da die beiden Serien ein ganz verschiedenes Resultat ergaben.



Versuch 5. Lüdi, 13. August 1903, zur Zeit, wo der Patient aus seiner Fingerwunde noch stark blutete, wurde bei ihm mittelst der Capillarröhrchenmethode wie bei Ruch ein Gerinnungsversuch angestellt und zwar benutzte ich zuerst das aus der blutenden mit reichlichen Fibringerinnseln bedeckten Wunde, für welche Patient unsere Hilfe suchte, reichlich abtropfende Blut. Es wurde damit um 7 Uhr 33 abends eine Capillare von 2 mm Lumen beschickt. Zu meiner Ueberraschung war schon um 7 Uhr $34^1/_2$ also nach $1^1/_2$ Minute das Blut geronnen, im Gegensatz zu dem Verhalten des Blutes bei Ruch und zu der Ansicht, welche ich mir, gestützt auf jenen Fall, von dem Wesen der Hämophilie zu bilden geneigt war. Da ich vermuthete, dass irgend eine Fehlerquelle im Spiele sei, so wiederholte ich den Versuch. Das Resultat war genau das nämliche: Völlige Gerinnung schon nach 1 Minute, also jedenfalls rascher als ich es je beim gesunden Menschen gesehen hatte. Auch eine dritte und vierte Wiederholung des Versuches ergaben das nämliche Resultat.

Es war hieraus trotz der Fortdauer der Blutung für die Zeit der Blutung auf eine beschleunigte Gerinnungsfähigkeit und auf einen erheblichen Gehalt des hämophilen Blutes an Fibrinferment oder einer sonstigen die Gerinnung beschleunigenden Substanz zu schliessen.

Versuch 6. Lüdi, 13. August 1903. Zur Prüfung der letzteren Annahme wurde dem Blut einer gesunden Controlperson ein Viertel seines Volumens von dem hämophilen Blut des Patienten Lüdi zugesetzt. Die Mischung gerann fast augenblicklich, während ohne diesen Zusatz das Blut der Controlperson das eine Mal nach drei das andere Mal nach 4 Minuten gerann.

Das hämophile Blut gerann also in diesem Fall, zur Zeit der Blutung aus der blutenden Wunde entnommen, nicht bloss selbst abnorm rasch, sondern es war auch noch im Stande anderem Blut einen Ueberschuss seines Gerinnungsvermögens abzutreten.

Da die Wunde, mit welcher der Patient eingetreten war und der ich bei diesen Versuchen das Blut entnommen hatte mit einem dicken Fibrincoagulum bedeckt war, unter welchem das Blut hervorsickerte, so dachte ich an die Möglichkeit, dass jenes in Anbetracht der Fortdauer der Blutung paradoxe Verhalten damit zusammenhänge, dass das Blut sich beim Herüberfliessen über das Gerinnsel von diesem aus mit Fibrinferment oder sonstigen die Gerinnung beschleunigenden Stoffen beladen hatte.

Versuch 7. Lüdi 13. August 1903. Mit Rücksicht hierauf wurde der Versuch unmittelbar nachher in der Weise wiederholt, dass ich dass Blut aus einer frischen kleinen Stichwunde entnahm. Es ergab sich, dass die ersten Zeichen der Gerinnung des aus der frischen Wunde entnommenen Blutes jetzt das eine Mal nach $2^1/_2$ Minuten das andere Mal nach 3 Minuten, die vollendete Gerinnung das eine Mal nach 3 das andere Mal nach 4 Minuten eintrat. Also in Bestätigung des Resultates des vorhergehenden Versuches keine verlangsamte, sondern beschleunigte oder zum mindesten normale Gerinnungsgeschwindigkeit, jedoch nicht die enorme Beschleunigung der Gerinnung, welche das aus der grossen Wunde tropfende Blut zeigte. Der gleichzeitig vorgenommene Controlversuch bei einem an multipler Sklerose leidenden sonst gesunden Manne ergab bei diesem den Beginn der Gerinnung nach 5, die Vollendung derselben nach 6 Minuten. Der Versuch wurde am folgenden Tage mit demselben Resultate wiederholt.



Das Ergebniss dieser letzten Versuche war also, dass in paradoxer Weise während der hartnäckigen Fortdauer der hämophilen Blutung die Gerinnungsgeschwindigkeit des Blutes, welches aus der betreffenden Verletzung quoll, enorm gesteigert war und dass das an einer anderen Stelle des Körpers aus einer kleinen frischen Stichwunde entzogene Blut zu dieser Zeit auch eine leichte Steigerung der Gerinnungsgeschwindigkeit oder jedenfalls zum mindesten normale Gerinnungsgeschwindigkeit darbieten kann.

Der Unterschied des Verhaltens des aus der grösseren seit langer Zeit blutenden und des aus der frischen kleinen Wunde entnommenen Blutes spricht dafür, dass aus den die grössere Wunde bedeckenden Gerinnseln zum Blute eine gerinnungsbeschleunigende Substanz, sei es Fibrinferment oder etwas anderes, hinzutritt. Dagegen erklärt diese Annahme nicht, dass auch aus einer frischen Stichwunde zur Zeit einer profusen hämophilen Blutung ein Blut gewonnen wurde, welches leicht gesteigerte oder mindestens normale Gerinnungsgeschwindigkeit zeigt. Die eine Möglichkeit zur Erklärung dieser letztern Thatsache war die, dass dieser Patient im Gegensatz zu Stück überhaupt ein normal gerinnendes Blut hatte. Dies wird ausgeschlossen durch das hier zu anticipirende Resultat der Untersuchung, welche nach dem Aufhören der Blutung vorgenommen wurde und ergab, dass auch dieser Kranke wie der andere zwischen den Blutverlusten hochgradig verminderte Gerinnungsgeschwindigkeit des Blutes darbot. Somit muss zur Erklärung der Thatsache, dass auch die frische kleine Stichwunde zur Zeit der profusen Blutung ein Blut von leicht gesteigerter oder normaler Gerinnbarkeit ergab, angenommen werden, dass entweder gerinnungbefördernde Substanzen aus der grösseren Wunde resorbirt wurden und in die allgemeine Circulation gelangten, was nicht gerade wahrscheinlich ist, oder dass durch eine stärkere Blutung auch beim Hämophilen im Organismus irgend welche reactive Vorgänge geweckt werden, welche die Gerinnung des Blutes beschleunigen. Für den Gesunden ist dies durch Cohnheim[1]) festgestellt worden. Man könnte darin eine Wirkung der nach langdauernder Blutung entstandenen Anämie sehen. Allein die Anämie kann wenigstens bei unseren Patienten Lüdi deshalb nicht die Ursache jener Reaction sein, weil in den später angeführten Versuchen kurz nach der Stillung der Blutung zu einer Zeit, wo die Anämie noch unverändert weiter bestand, bei dem Patienten eine bedeutend verzögerte Gerinnung gefunden wurde, ähnlich wie bei Ruch. Es scheint sich also, abgesehen von einer localen Beladung des Blutes aus der Blutungsstelle mit Ferment oder anderen die Gerinnung beschleunigenden Substanzen, während des Blutverlustes der Hämophilen um eine Reaction des Organismus gegen den Vorgang der Blutung selbst

1) Allgemeine Pathologie 1882. Bd. I. S. 387.

zu handeln, um eine Reaction, welche dafür sorgt, dass auch bei Hämophilie ähnlich wie bei Gesunden nach längerer Dauer der Blutung die Gerinnungsfähigkeit des Blutes steigt. Wie diese Reaction zu Stande kommt, ist völlig unerklärt.

b) Versuche bei Lüdi nach dem Aufhören des hämophilen Blutverlustes. Seit dem 16. August hatte bei Lüdi die Blutung aus der grossen Fingerschnittwunde unter der Wirkung wiederholter Gelatineverbände aufgehört und mit Rücksicht auf die Vermuthung, dass der Zustand des Blutes durch den Blutverlust selbst beeinflusst werde, untersuchte ich am 21. August 1903, also 8 Tage nach dem Aufhören der Blutung, nochmals die Gerinnungsgeschwindigkeit des Blutes.

Vers. 8, Lüdi. 21. Aug. 10 Uhr 17 Min. Füllung der Capillare aus einer kleinen Stichwunde am Finger. Nach 21 Min. schwache Verfärbung des Pferdehaares durch beginnende Gerinnung. Nach 28 Minuten fällt durch unvorsichtiges Manipuliren etwas flüssiges Blut in Tropfenform aus der Capillare. Nach 31 Minuten: Am Pferdehaare kleine rothe Fibrinklümpchen. Nach 32 Minuten ausgesprochene Gerinnung. Nach 33 Minuten Gerinnung vollendet. Der erwähnte, nach 28 Minuten aus der Capillare gefallene Tropfen Blut gerinnt erst 38 Minuten nach Beginn des Versuches. Bei einer Controlperson vollständige Gerinnung des Blutes nach 7 Minuten.

Es ergiebt sich also aus diesem Versuch auch bei diesem Patienten, dass das hämophile Blut in den Intervallen zwischen den Blutverlusten eine hochgradige verzögerte Gerinnung zeigt. Es stimmt dies überein mit den Versuchen 1—4 bei Ruch und zeigt, dass der Zustand der beschleunigten Gerinnbarkeit in den Versuchen 5—7 bei Lüdi an das Bestehen der hämophilen Blutung gebunden war.

Vers. 9 Lüdi 21. Aug. 1903 11 Min. nach dem Beginn des Versuches 8. 10 Uhr 28 Min. Füllung der Capillare aus der noch blutenden Stichwunde des Versuches 8. Schon nach 2 Minuten deutlicher Beginn der Gerinnung. Nach 5 Minuten Gerinnung vollendet. Trotzdem blutet die Wunde lange nach.

Dieser Versuch zeigt, dass die Verzögerung der Gerinnung, die wir bei unseren beiden Hämophilen in den Intervallen zwischen den hämophilen Blutungen in einer frisch entnommenen Blutprobe constatirten, verschwindet und sogar einer gegen die Norm beschleunigten Gerinnung Platz machen kann, sobald das untersuchte Blut nicht einer ganz frischen Stichwunde entquillt, sondern aus einer solchen, die schon einige Zeit, wenn auch bloss 11 Minuten, geblutet hat. Dies bestätigt unsere oben gemachte Annahme, dass das Blut aus einer nicht mehr ganz frischen Wunde Fibrinferment oder andere die Gerinnung beschleunigende Stoffe aufnimmt. Diese Thatsache macht es durchaus nothwendig, dass bei allen Untersuchungen über die Geschwindigkeit der Blutgerinnung bei bestimmten Krankheiten stets das aus einer frischen Stichwunde unmittelbar nach deren Anlegung entnommene Blut zur Untersuchung benutzt wird. Der Umstand, dass dieses Postulat bisher nicht bekannt war, ist wohl ein wei-

terer **Grund für die vielen Widersprüche der Literatur in Betreff der Gerinnungsgeschwindigkeit des Blutes bei Krankheiten und speciell bei der Hämophilie.**

Bei der Wichtigkeit dieses Befundes wurde der Versuch 8 und 9 unmittelbar nachher, zur Zeit als die Wunde dieser Versuche noch blutete, wiederholt.

Versuch 10. Lüdi. 21. Aug. 1903. 10 Uhr 36$^1/_2$ Min. Füllung der Capillare aus einer frisch angelegten Fingerstichwunde.

Nach 27$^1/_2$ Minuten Beginn der Gerinnung.

Nach 34 Minuten Gerinnung vollendet.

Versuch 11. 20 Minuten nach dem Beginn des soeben geschilderten Versuches, also um 10 Uhr 56$^1/_2$ Min. wird, von der nämlichen Stichwunde, welche noch blutet, eine Blutprobe untersucht. Es zeigt sich schon nach 3 Minuten beginnende und nach 5 Min. vollendete Gerinnung. Die Stichwunde blutet trotzdem lange nach.

Diese Versuche 10 und 11 geben eine Bestätigung der Versuche 8 und 9 und der daraus gezogenen Schlussfolgerungen. Gleichzeitig ergiebt die Thatsache, dass in Versuch 10, obschon die Wunde der Versuche 8 und 9 noch blutete, aus einer neu angelegten Stichwunde wieder ein Blut mit verminderter Gerinnungsgeschwindigkeit entnommen wurde, dass es sich in diesem Versuche bloss um eine locale Beeinflussung des Blutes durch die Wunde, aus welcher es quillt, vorliegt, von welcher die in Versuch 7 constatirte gerinnungsbeschleunigende Allgemeineinwirkung stärkerer Blutverluste zu trennen ist.

Sehr bemerkenswerth ist es, dass die beiden Wunden von Versuch 8 und 9, sowie 10 und 11 lange Zeit nachbluteten, trotz der mindestens normal gewordenen Gerinnungsgeschwindigkeit des aus den betreffenden Wunden sickernden Blutes. Es ist in der Krankengeschichte notirt, dass beide Wunden um 11 Uhr 6 Min. noch bluteten, was für die Wunde des Versuches 8 und 9 insofern interessant ist, als hier schon um 10 Uhr 30 Min. die mindestens normal gewordene Gerinnungsgeschwindigkeit constatirt wurde. Dementsprechend ist ferner notirt, dass aus beiden Wunden um 1 Uhr, also bei der Wunde der Versuche 8 und 9 nach 2$^3/_4$, bei der Wunde der Versuche 10 und 11 nach ca. 2$^1/_2$ Stunden aus der Stichwunde, die nicht mehr spontan blutete, sich noch Blut durch Druck herauspressen liess.

Wir treffen also bei diesen beiden Versuchsgruppen 8 und 9 und 10 und 11 wieder auf die paradoxe Thatsache, die wir schon in Versuch 7 constatirten, dass auch, wenn nach einiger Dauer einer hämophilen Blutung die Gerinnungsgeschwindigkeit des Blutes aus dem erwähnten Grunde normal oder erhöht geworden ist, trotzdem der hämophile schwerstillende Charakter der Blutung fortdauert resp. die Blutung erst spät zum Stehen kommt.

Gerinnungszeit bei Jacob. Die Versuche und Controlversuche werden in gleicher Weise ausgeführt wie bei den früheren Patienten.



Versuch 12, Jakob. 1. April 1904. 12 Uhr 14 Minuten Blutentnahme, 12 Uhr 26 Minuten erste Spur von Gerinnung, 12 Uhr 34 Minuten lockere Gerinnung (nach 20 Minuten). Erst 1 Uhr 45 Minuten vollständige Gerinnung (nach $1^1/_2$ Stunden). Um 12 Uhr 27 Minuten fliesst spontan aus der Wunde kein Blut mehr, auf leichten Druck hin fängt sie wieder an, in Tropfen zu bluten. Die Blutung aber kommt, offenbar durch elastisches Zusammenschliessen der Wundränder bald wieder zum Stehen, fängt jedoch nach drei Tagen auf Druck wiederum an zu bluten. Ein Controllversuch ergiebt unter gleichen Versuchsbedingungen bei einer gesunden Person (Matthys) beginnende Gerinnung nach 7 Minuten, vollendete Gerinnung nach 11 Minuten.

Versuch 13, Jakob. 13. April 1904. Wiederholung des Gerinnungsversuches ergiebt nach 24 Minuten beginnende, nach 41 Minuten vollendete Gerinnung. Aus der Stichwunde lässt sich noch nach zwei Tagen Blut auspressen. Der Controlversuch an einer gesunden Person ergiebt bei gleichen Versuchsbedingungen beginnende Gerinnung nach 7, vollendete Gerinnung nach 9 Minuten. Also wiederum erheblich verlangsamte Gerinnung bei dem hämophilen Patienten.

Versuch 14, Jakob. 13. Mai 1904. Blutentnahme aus der nämlichen Wunde wie Versuch 13 20 Minuten nach der Anlegung derselben. Die Gerinnung beginnt jetzt nach 18 Minuten, vollendet ist sie nach 37 Minuten.

Also auch hier bei dem hämophilen Patienten Jakob, z. Zt. wo ein Blutverlust nicht stattfindet, erhebliche Verlangsamung der Gerinnung gegenüber der Norm, dabei aber wiederum eine wenn auch nicht sehr erhebliche Verkürzung der Gerinnungszeit bei Entnahme des Blutes aus einer schon seit längerer Zeit angelegten Schnittwunde gegenüber dem Verhalten des Blutes einer frischen Wunde. Letzteres bestätigt das Resultat der Versuche 8 und 9 sowie 10 und 11.

Gerinnungszeit bei Maibach. Gleiche Versuchsanordnung wie bei den früheren Untersuchungen.

Versuch 15, Maibach. 8. Juni 1904. 11 Uhr 57 Minuten Blutentnahme, 12 Uhr 13 Minuten, also nach 16 Minuten, erste Zeichen beginnender Gerinnung, 12 Uhr 24 Minuten, also nach 27 Minuten, klumpige, aber noch nicht compacte Gerinnung, Controlversuch an einer gesunden Person unter gleichen Versuchsbedingungen ergiebt Beginn der Gerinunng nach 4, vollständige Gerinnung nach 6 Minuten.

Versuch 16, Maibach. 9. Juni 1904. Wiederholung des Versuches vom vorhergehenden Tage. Beginnende Gerinnung nach 20 Minuten, nach 1 Stunde noch keine vollendete Gerinnung, Wunde blutet noch spontan nach 6 Stunden.

Versuch 17, Maibach. 12. Juli 1904. Temperatur des Zimmers 21° C. Beginnende Gerinnung nach 15 Minuten, vollendete Gerinnung nach 30 Minuten. Bei gesunder Controlperson vollendete Gerinnung nach $1^1/_2$ Minuten.

Nachdem die Stichwunde 37 Minuten geblutet hat, wird der Versuch an derselben Wunde wiederholt. Dabei zeigt sich nun die Gerinnungszeit für den Beginn der Gerinnung auf 10, für die Vollendung der Gerinnung auf 20 Minuten herabgesetzt.

Diese Versuche ergeben also auch bei dem hämophilen Maibach zur Zeit, wo er nicht blutete, eine erhebliche Verlangsamung der Gerinnung gegenüber der Norm, dabei aber wieder Verkürzung der Gerinnungszeit bei Entnahme des Blutes aus einer Wunde, die schon längere Zeit geblutet hatte, gegenüber dem Verhalten des Blutes einer frischen Wunde (Bestätigung der bisherigen Befunde).



Die bisherigen Resultate unserer Untersuchungen über die Gerinnungsgeschwindigkeit des Blutes lassen sich also in folgende Sätze zusammenfassen: Das Blut zeigt bei der Hämophilie zwischen den Blutungen verminderte Gerinnungsgeschwindigkeit. Während einer Blutung kann, nachdem dieselbe eine Zeit lang gedauert hat, die Gerinnungszeit des Blutes dieser Wunde selbst, wahrscheinlich dadurch, dass es sich in der Wunde oder an den Gerinnseln, über die es fliesst, mit Fibrinferment oder anderen gerinnungsbeschleunigenden Substanzen beladet, mehr und mehr verkürzt werden, ja es kann dabei sogar zu einer erheblich gesteigerten Gerinnungsgeschwindigkeit kommen. Aber selbst das an einer andern Körperstelle aus ganz frischer Stichwunde entnommene Blut kann, nachdem eine früher entstandene stärkere Blutung eine Zeit lang gedauert hat, mindestens normale Gerinnungsgeschwindigkeit darbieten in Folge einer Allgemeinwirkung des Blutverlustes. Diese Allgemeinwirkung ist wahrscheinlich eine Reaction des Organismus gegen den Vorgang der Blutung, nicht gegen die Anämie. Trotz dieser scheinbar für die Stillung der Blutung günstigen Verhältnisse kann dabei die hämophile Blutung in hartnäckiger und gefahrdrohender Weise fortdauern.

Mit diesen Feststellungen erklären sich auch die Widersprüche der Angaben der verschiedenen Beobachter über die Gerinnungsgeschwindigkeit des hämophilen Blutes, selbst wenn man ganz absicht von den technischen Fehlern, auf die im Verlauf der Darstellung aufmerksam gemacht wurde: Einfluss der zum Gerinnungsversuch verwendeten Blutmenge, Verschiedenheit der Resultate, je nachdem man den Beginn oder die Vollendung der Gerinnung notirt, Einfluss der Weite der Capillaren und der Temperatur, Fehlen von Controlversuchen mit normalem Blut unter genau identischen Bedingungen und statt dessen Vergleichung der gefundenen Resultate mit einer angenommenen starren Norm, welche nicht existirt. Es ergiebt sich ferner die Folgerung, dass es bei weiteren Untersuchungen über die Gerinnungsgeschwindigkeit des Blutes bei Hämophilie durchaus nothwendig ist, dass die Autoren genau angeben, unter welchen Versuchsbedingungen sie gearbeitet haben, ob während eines Blutverlustes oder in der blutungsfreien Zeit. Ausserdem ergiebt sich, dass bloss diejenigen Bestimmungen der Gerinnungsgeschwindigkeit verwerthbar sind, welche aus ganz frischer Stichwunde unmittelbar nach deren Anlegung entnommenes Blut betreffen und welche die soeben angedeuteten technischen Forderungen erfüllen.

Während durch den ersten Theil unserer Nachweise, näm-



lich durch die Feststellung, dass der langsamen Gerinnung des hämophilen Blutes die Erklärung der langen Dauer der hämophilen Blutungen gegeben zu sein scheint, erweist sich diese Erklärung als vollständig insufficient durch den zweiten Theil unserer Feststellungen, wonach gerade zur Zeit der hämophilen Blutungen diese Eigenthümlichkeit der hämophilen Blutbeschaffenheit aufgehoben erscheint.

Es lohnte sich nun, um weitere Aufschlüsse über das Wesen der Hämophilie und über die Ursache der so paradoxen Fortdauer der Blutungen trotz gesteigerten Gerinnungsvermögens des Blutes zu erhalten, die Ursache der verlangsamten Gerinnung des hämophilen Blutes in den Intervallen zwischen den Blutungen zu untersuchen. Denn dass diese Erscheinung, wenn sie uns auch aus dem angeführten Grunde die Fortdauer der hämophilen Blutungen nicht erklärt, doch mit dem Wesen der Hämophile irgend etwas zu thun haben muss, ist wohl ohne Weiteres klar. Ich berichte also in dem Folgenden über weitere Versuche, welche den Zweck hatten, die Ursache der verminderten Gerinnungsgeschwindigkeit des hämophilen Blutes in den Intervallen zwischen den Blutungen festzustellen.

Weshalb gerinnt das hämophile Blut in den Intervallen zwischen den Blutungen schlecht? Weshalb sind die hämophilen Blutungen schwer zu stillen? Chemismus der natürlichen Blutstillung. Wesen der Hämophilie.

Da man den Hämophilen wegen der Blutungsgefahr bloss kleine Verletzungen beibringen darf und man aus solchen Blut in grösseren Mengen bloss in geronnenem, d. h. verändertem Zustande erhalten kann, weil ja das hämophile Blut seine Gerinnbarkeit keineswegs ganz eingebüsst hat, so existirt bei Beantwortung der Frage, worauf die verminderte Gerinnungsgeschwindigkeit des hämophilen Blutes beruht, die Schwierigkeit, dass man darauf angewiesen ist, ganz kleine, rasch erhältliche Blutmengen möglichst rasch zu verarbeiten, bevor sie geronnen sind. Daraus ergiebt sich die Nothwendigkeit, sich hier auf die einfachsten und leichtesten Fragestellungen zu beschränken. Die Gerinnungsgeschwindigkeit des Blutes ist nun zweifellos von dem Gehalt des Blutes an Fibrinferment und seinen Vorstufen resp. an gewissen seine Wirkung oder seine Bildung aus den Vorstufen beschleunigenden oder auslösenden Substanzen abhängig. Da ausserdem von einem Einfluss des Fibrinogengehaltes auf die Gerinnungsgeschwindigkeit nichts bekannt ist und nach den Bestimmungen der Fibrinmenge des hämophilen Blutes bei Ruch sowie den früher citirten Angaben der Litteratur keine Anhaltspunkte für die Annahme eines Fibrinogenmangels bei der Hämophilie vorhanden sind, so liegt es am nächsten, anzunehmen, dass es dem hämophilen Blut zur Zeit, wo es verlangsamte Gerinnung zeigt, also in den Intervallen zwischen



den Blutungen an der Fähigkeit mangle, Fibrinferment oder jene mit der Fibrinfermentation in Beziehung stehenden Substanzen in genügender Menge und rasch genug abzuscheiden.

Ich untersuchte deshalb, ob man die Gerinnung des in den Intervallen zwischen den Blutungen aus frischer Stichwunde gewonnenen langsam gerinnenden Hämophilieblutes beschleunigen kann durch Zusatz von Substanzen, welche Fibrinferment oder dessen Vorstufen und die bei seiner Bildung in Action tretenden Stoffe enthalten. Eine solche Substanz ist das defibrinirte normale Blut. Das in demselben enthaltene Serum enthält nach Morawitz (35) einerseits Fibrinferment (Thrombin) und andererseits Thrombogen und Prothrombin, aus welchen unter bestimmten Verhältnissen Thrombin entstehen kann. Ausserdem enthalten die in defibrinirtem Blut vorhandenen Zellen Thrombokinase, d. h. eine Substanz, welche zusammen mit Thrombogen und Kalksalzen nach Morawitz Thrombin bildet. Ferner enthält defibrinirtes Blut die von A. Schmidt sogenannten zymoplastischen Substanzen, welche für die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin und eine daherige Beschleunigung der Gerinnung in Betracht kommen können.[1])

1) Es ist für diejenigen Leser, welche die neueren Arbeiten über die Blutgerinnung nicht verfolgt haben, vielleicht zweckmässig, zum Verständniss der vorliegenden Darstellung die wichtigsten Punkte aus der Lehre von der Blutgerinnung kurz zusammenzufassen. A. Schmidt (44 und 45) hat bekanntlich angenommen, dass die unwirksame Vorstufe des Fibrinfermentes oder Thrombins, das von ihm so genannte Prothrombin, ein allgemeines Zellderivat ist, das heisst aus allen Zellen entstehen kann, und dass die Umwandlung desselben in das Thrombin stattfindet entweder durch die Einwirkung der von ihm so genannten zymoplastischen Substanzen, gewisser nicht näher präcisirter in Alkohol löslicher Bestandtheile sämmtlicher Zellen, speciell der Leukocyten, oder aber durch Alkalisirung. Dagegen konnte er sich nicht davon überzeugen, dass Kalksalze für die Umwandlung des Prothrombins in Thrombin von Bedeutung sind. Ihm gegenüber hat wohl Hammarsten Recht behalten mit seiner Behauptung, dass die Bildung des Fibrinfermentes aus dem inactiven Prothrombin (wenigstens aus einer bestimmten Art Prothrombin, vergl. unten) an die Mitwirkung von Kalksalzen gebunden sei und dass hierin die durch die Ungerinnbarkeit des Oxalatplasmas illustrirte Bedeutung der Kalksalze für die Blutgerinnung liege, nicht aber, wie Arthus annahm, darin, dass das Calcium in die Bildung des Fibrins eintritt.

So standen unsere Kenntnisse bis zu der neuesten Arbeit über die Blutgerinnung von Morawitz (35 und 36). Dieselbe hat unsere Kenntnisse in wesentlichen Punkten erweitert. Morawitz findet, dass es zwei Prothrombine giebt, die er als Alpha- und Beta-Prothrombin unterscheidet. Das Alpha-Prothrombin ist dasjenige, welches Hammarsten in den Händen gehabt hat und welches sich dadurch charakterisirt, dass es durch Kalksalze activirt, das heisst in Thrombin verwandelt wird. Auf der andern Seite aber giebt es ein Beta-Prothrombin, welches durch Kalksalze nicht in Thrombin verwandelt wird, sondern durch Alkalien und wahrscheinlich auch durch die Schmidt'schen zymoplastischen Substanzen, nach Morawitz auch durch Säuren. Dieses Beta-Prothrombin hat A. Schmidt offenbar in den Händen gehabt. Durch die Existenz dieser beiden Prothrombine erklären sich die Widersprüche, welche zwischen A. Schmidt und Hammarsten existirten und bis zum



Ich untersuchte also, was für ein Einfluss auf die Gerinnungsgeschwindigkeit ausgeübt wird, wenn man dem langsam gerinnenden intervallären Hämophilieblut[1]) defibrinirtes Blut von einer gesunden Person zusetzt. Diese Versuche konnten aus den angeführten Gründen bloss im Kleinen angestellt werden. Die gewählte Versuchsanordnung bestand darin, dass zunächst einer gesunden Person eine kleine Blutentziehung aus der Fingerspitze gemacht, das Blut in einem Uhrschälchen der Ge-

Tode Schmidt's nicht zum Austrage kamen. Ferner wies Morawitz nach, dass das Alpha-Prothrombin selbst noch eine Vorstufe besitzt, die er als Thrombogen bezeichnet. Das Thrombogen entsteht im Blut extravasculär. Aus diesem Thrombogen wird das Alpha-Prothrombin erzeugt, durch die Einwirkung einer Kinase, der von Morawitz so genannten Thrombokinase, einer nicht hitzebeständigen Substanz, welche in allen Gewebssäften und auch im extravasculären Blute enthalten ist. Das Thrombogen selbst entsteht nach Morawitz wahrscheinlich ausschliesslich aus den Blutplättchen, nicht oder nur zum ganz geringen Theil aus den Leukocyten (36, Heft 3 und 4). Durch die Einwirkung von Kalksalzen auf das so entstandene Alpha-Prothrombin entsteht dann Thrombin. Ueber den Ursprung des Betaprothrombins ist noch nichts Näheres bekannt, es scheint in keiner Beziehung zum Thrombogen zu stehen und ebenso nicht zur Thrombokinase. Da aber wahrscheinlich dasjenige, was A. Schmidt als Prothrombin bezeichnete, Beta-Prothrombin ist (vergl. oben), und dieser Autor fand, dass sein Prothrombin ein allgemeiner Zellenbestandtheil sei, so ist die Vermuthung gerechtfertigt, dass die Quelle des Beta-Prothrombins in den Zellen, und zwar vielleicht allen Zellen, gesucht werden muss. Dabei spielen wahrscheinlich die A. Schmidt'schen zymoplastischen Substanzen, die im Gegensatz zu der Morawitz'schen Thrombokinase hitzebeständig sind, gegenüber dem Beta-Prothrombin eine ähnliche Rolle wie die Thrombokinase von Morawitz plus Kalk gegenüber dem Thrombogen, indem aus dem Beta-Prothrombin durch zymoplastische Substanzen Thrombin gebildet wird. Das aus Alpha- und das aus Beta-Prothrombin gebildete Thrombin ist nach Morawitz wahrscheinlich identisch, so dass also ein und dasselbe Thrombin oder Fibrinferment auf verschiedenen Wegen gebildet werden kann. Seine ältere Ansicht von dem Ursprung des Thrombins aus den Leukocyten hat A. Schmidt (44) fallen gelassen. Nach A. Schmidt enthält (44, S. 214) das strömende Blut neben dem (Beta-)Prothrombin auch geringe Mengen von fertigem Thrombin, dagegen keine zymoplastischen Substanzen. Nach Morawitz enthält das strömende Blut weder Thrombogen noch Thrombin noch Thrombokinase, während in dem Serum diese Substanzen enthalten sind. Ueber den Gehalt des strömenden Blutes an beiden Prothrombinen spricht sich Morawitz nicht aus. Wahrscheinlich sind beide Prothrombine bei der extravasculären Gerinnung des Blutes betheiligt. Nach A. Schmidt entsteht dieselbe dadurch, dass die aus zerfallenden Leukocyten freiwerdenden zymoplastischen Substanzen auf das im Blute präformirte (Beta-)Prothrombin einwirken, so dass Thrombin entsteht. Nach Morawitz dagegen würde die extravasculäre Gerinnung dadurch zu Stande kommen, dass das aus den Bluttplättchen extravasculär entstehende Thrombogen durch die in allen Geweben, also wohl auch in den Zellen, des Blutes enthaltene Thrombokinase in (Alpha-)Prothrombin und dann durch Kalksalze in Thrombin verwandelt wird. Ich will noch anführen, dass Morawitz (35) im Oxalat und Fluoridplasma ein Antithrombin, d. h. einen Körper gefunden hat, welcher proportional seiner Menge die Wirkung von zugesetztem Thrombin verhindert. Er hält es für wahrscheinlich, dass dieser Körper im strömenden Blute vorkommt.

1) So mag fernerhin das Blut genannt werden, welches den Hämophilen in den Intervallen zwischen den Blutungen entnommen wird.



rinnung überlassen und nach vollendeter Gerinnung mittelst eines Platindrahtes das Gerinnsel zerdrückt wurde, so dass sich blutkörperhaltiges Serum oder defibrinirtes Blut von dem Fibrinklumpen trennte. Nach dieser Vorbereitung wurde dem Hämophilen durch Stich in den Finger etwas Blut entzogen, dasselbe in eine Capillare von ca. 2 mm innerem Durchmesser[1]) aufgesogen und der Inhalt in ein zweites Uhrschälchen ausgegossen. Sofort wurde dann mittelst eines genau gleich langen und gleich calibrirten Capillarröhrchens diesem Blut die gleiche Menge des auf die erwähnte Weise gewonnenen defibrinirten Blutes der gesunden Person zugesetzt, durch sanftes Umrühren die beiden Flüssigkeiten im Uhrschälchen gemischt, und dann von der Mischung wieder eine Capillare gefüllt und in dieser auf gewohnte Weise die Gerinnung beobachtet. Als Controle diente ein Gerinnungsversuch mit dem unvermischten hämophilen Blute.

Versuch 18.

Lüdi. 23. August 1903.

11 Uhr $4^1/_2$ Min. Capillare mit der Mischung von hämophilem Intervallblut und defibrinirtem Normalblut gefüllt.

Nach $6^1/_2$ Min. vollständige Gerinnung.

Controlversuch.

11 Uhr 4 Min. Capillaren mit dem unvermischten hämophilen Intervallblut desselben Kranken aus derselben Wunde gefüllt.

Nach 14 Minuten Beginn der Gerinnung.

Nach 33 Minuten Gerinnung vollständig.

In einer Wiederholung dieses Versuches wird die Gerinnungszeit durch Zusatz des defibrinirten Normalblutes sogar auf 3 Min. herabgesetzt.

Zusatz von defibrinirtem normalen Blut beschleunigt also die Gerinnung des hämophilen Intervallärblut bis zur Norm. Obschon bei diesen Mischungsversuchen gewiss die nächstliegende Idee war, anzunehmen, dass durch das in dem defibrinirten Blut enthaltene Fibrinferment resp. durch die auf S. 294 f., Anmerkung, erwähnten, mit demselben in Beziehung stehenden Substanzen (Vorstufen des Ferments, Thrombokinase oder zymoplastische Substanzen) in dem hämophilen Blute die Gerinnung in beschleunigter Weise ausgelöst wurde, dass somit das hämophile Intervallärblut einen Mangel an diesen Substanzen darbietet, so war doch gegen diese Deutung des Versuches der Einwand möglich, dass das zugesetzte defibrinirte Normalblut noch gerinnungsfähige Substanz resp. Fibrinogen enthielt, dass also bei der vorgängigen Gerinnung des Normalblutes der Endzustand noch nicht erreicht war. In diesem Falle konnte der Versuch, in völliger Umkehrung des Gedankenganges, von dem wir ausgingen, dahin gedeutet werden, dass in dem zugesetzten defibrinirten Blut durch die fermentativ wirkenden Substanzen des Hämophilieblutes eine Nachgerinnung ausgelöst wurde. Um diese Frage zu entscheiden, wurde der Versuch in der Weise modificirt, dass ich statt das hämophile Blut mit der gleichen Menge defibrinirten Normalblutes zu versetzen,

1) Die Verwendung so weiter Capillaren hatte den Vortheil, dass man dieselben leicht ausgiessen konnte, ohne durch die Capillarattraction gestört zu werden.



bloss das betreffende Röhrchen, welches das hämophile Blut aufzunehmen bestimmt war, vorher mit dem defibrinirten Normalblut inwendig anfeuchtete und den überschüssigen Inhalt wieder ausfliessen liess. Auch bei diesem Versuch mit bloss minimalen Quantitäten des defibrinirten Blutes trat die Beschleunigung der Gerinnung in dem Hämophilieblut auf und zwar ebenso deutlich, wie das folgende Versuchsprotokoll ergiebt.

Versuch 19, Lüdi. 23. August 1903. Frische Stichwunde 11 Uhr 15 Min. Füllung der mit defibrinirtem normalen Blut angefeuchteten Capillare mit dem hämophilen Intervallärblut von Lüdi. Nach $4^1/_2$ Minuten erster Beginn, nach 6 Minuten Vollendung der Gerinnung. (Vergl. Controlversuch zu Vers. 18 a. v. S.)

Versuch 20, Jakob. 23. Mai 1904. Unter Benutzung der nämlichen frischen Stichwunde werden gleichzeitig zwei Capillaren mit dem hämophilen Blut beschickt, von denen die eine vorher mit defibrinirtem Blut einer gesunden Person befeuchtet worden ist. In der intacten Capillare zeigen sich die ersten Gerinnungserscheinungen nach 30 Minuten, vollständige Gerinnung nach einer Stunde. In der mit defibrinirtem Blut angefeuchteten Capillare ist dagegen die Gerinnung schon nach einer Minute vollendet.

Versuch 21, Maibach. 24. Juni 1904. Versuchsanordnung wie beim vorhergehenden Versuch 20. Die Befeuchtung der Capillare mit defibrinirtem Normalblut ergiebt eine Verkürzung der Gerinnungszeit von 15 auf 4 Minuten für die beginnende und von 30 auf 9 Minuten für die vollendete Gerinnung.

Aus diesen Versuchen 19, 20 und 21 ergiebt sich also, dass schon der Zusatz von Spuren defibrinirten normalen Blutes zu hämophilem Intervallärblut genügt, um die Gerinnung der Mischung bis zur Norm zu beschleunigen. Daraus ist weiter auch der Schluss zu ziehen, dass die Versuche 18 und 19 nicht etwa dahin zu deuten sind, dass das defibrinirte Normalblut unter dem Einfluss des hämophilen Blutes eine Nachgerinnung zeigt, sondern dass das hämophile Blut bei diesen Mischungsversuchen unter dem Einfluss einer offenbar schon in ganz geringen Mengen wirksamen Substanz rascher zur Gerinnung gebracht wurde. In Bestätigung der Resultate der quantitativen Fibrinbestimmungen (S. 282f.) ergab sich daraus, dass Fibrinogenmangel mit der langsamen Gerinnung des hämophilen Intervallärblutes nichts zu thun hat, dass die letztere vielmehr darauf beruht, dass dem hämophilen Intervallärblut eine oder mehrere der übrigen bei der Fibrinfermentation zusammenwirkenden Substanzen fehlen.

Es drängte sich also die Frage auf, welche Substanz oder welche Substanzen dies sind, die dem hämophilen Intervallärblut fehlen, resp. deren Zusatz demselben die normale Gerinnungsfähigkeit ertheilt. Ich war von der Vermuthung ausgegangen, dass es dem langsam gerinnenden hämophilen Intervallärblut an Fibrinferment oder -Proferment oder auch an gewissen die Bildung des Fibrinfermentes aus Vorstufen auslösenden und damit die Gerinnung beschleunigenden Substanzen, der



Trombokinase von Morawitz oder den zymoplastischen Substanzen von A. Schmidt fehle. In der That musste diese Vermuthung um so berechtigter erscheinen, als in den zuletzt angeführten Versuchen die zugesetzte Substanz schon in sehr kleinen Mengen wirkte. Bewiesen ist diese Auffassung jedoch noch nicht, denn ausser dem Fibrinferment und den -Profermenten, der Thrombokinase und zymoplastischen Substanzen enthält ja das defibrinirte Blut auch Kalksalze, deren Bedeutung für die Fibrinfermentation durch Arthus und Hammarsten festgestellt ist, und ferner konnten auch der übrige Salzgehalt, die Reaction sowie die morphotischen Bestandtheile des zugeführten defibrinirten Blutes bei der Gerinnungsbeschleunigung eine Rolle spielen.

Ueber diese Möglichkeiten durch directe Untersuchungen ins Klare zu kommen, war sehr schwierig. Dass sich durch Zusatz von Kalksalzen zu dem hämophilen Blute eine ähnliche Beschleunigung der Gerinnung hätte erzeugen lassen, wie durch den Zusatz des defibrinirten Normalblutes, war wohl von vorneherein sicher. Denn der gerinnungbeschleunigende Effect einer Vermehrung der Kalksalze ist durch die Untersuchungen von Hammarsten, Morawitz und Andere hinlänglich festgestellt und durch Wright (54 und 56) wurde auch speciell für die Hämophilie nachgewiesen, dass man bei dieser Krankheit durch Kalksalze, nicht bloss ausserhalb des Körpers, sondern sogar bei innerlicher Darreichung derselben die Gerinnungszeit des Blutes abkürzen kann. Dies beweist aber natürlich nicht, dass in unseren Versuchen 19, 20 und 21 beim Zusatz des defibrinirten Blutes dessen Kalkgehalt das Wirksame war, und selbst wenn das der Fall wäre, würde daraus noch nicht hervorgehen, dass es dem hämophilen Blute an Kalksalzen fehlt. Ueber die Frage eines allfälligen Mangels an Kalksalzen in dem Hämophilieblut liessen die Versuche also zunächst gänzlich im Ungewissen. Ebenso wenig konnte ich mich zunächst darüber aussprechen, ob der sonstige Salzgehalt eine Rolle spielt, und ob die im defibrinirten Blut enthaltenen geformten Bestandtheile durch die Abspaltung von Ferment und Proferment, von Thrombokinase oder zymoplastischen Substanzen das Wirksame waren, oder ob letztere Stoffe präformirt zur Wirkung kamen. Nur eines konnte ziemlich sicher negirt werden, nämlich die Annahme, dass eine Veränderung der Reaction durch den Zusatz des defibrinirten Blutes bei der Wirkung im Spiele sei. Denn die directe Bestimmung der Reaction des hämophilen Blutes hatte ja in dem Fall Ruch normale Verhältnisse ergeben (S. 281).

Es war nun kaum zu hoffen, durch directe Untersuchung des hämophilen Intervallärblutes eine Entscheidung der Frage nach der Substanz, welche demselben für die normale Gerinnung fehlt, herbeizuführen. Ich kann aber hier schon mittheilen, dass wir später wenigstens zu gewissen Wahrscheinlichkeitsschlüssen gelangen werden. Ich habe diese Frage entsprechend der historischen Reihenfolge meiner Untersuchungen hier

zur Sprache gebracht und verlasse sie vorläufig, um später (S. 305) darauf zurückzukommen. —

Der Leser wird sich daran erinnern, dass bei unserem Patienten Lüdi zur Zeit seines Blutverlustes das Fingerblut aus frischer Wunde leicht gesteigerte oder mindestens normale, das Blut der Unfallverletzung sogar hochgradig gesteigerte Gerinnbarkeit zeigte. Der zwingende Schluss, der sich aus diesen Thatsachen ergiebt, ist, wie wir schon sahen, erstens, dass während des Blutverlustes eine erhebliche locale und allgemeine Steigerung der Gerinnungsgeschwindigkeit des hämophilen Blutes eintreten kann, und ferner, dass die Fortdauer der hämophilen Blutung nicht auf der verlangsamten Gerinnung des Blutes beruht.

Wenn nun trotz normaler Gerinnungsgeschwindigkeit die Gefässe sich bei der Hämophilie nicht so leicht durch Thromben schliessen, wie in der Norm, so kann dies offenbar bloss an den Gefässen oder an den morphotischen Bestandtheilen des Blutes liegen. In welcher Weise können sich nun die Gefässe an dem Process der normalen Blutstillung betheiligen? Offenbar einerseits auf physikalischem Wege und andererseits auf chemischem Wege. In physikalischer Beziehung wäre daran zu denken, dass normaler Weise sich die Gefässe contrahiren, wenn eine Blutung stehen soll. Es ist jedoch abzulehnen, dass dies bei der natürlichen Blutstillung die entscheidende Rolle spielt. Denn immer findet man ausser bei dem Verblutungstod die Gefässe, welche geblutet haben, mit Gerinnseln und Thromben ausgefüllt, die sich nicht bilden könnten, wenn die Blutung bloss durch Contraction der Gefässe und Reduction ihres Lumens auf Null zum Stehen käme. Es kann also die Contraction der Gefässe, besonders der kleinen, normaler Weise höchstens eine unterstützende Rolle bei der natürlichen Blutstillung spielen. Wir besitzen nun auch nicht den mindesten Anhaltspunkt dafür, dass die Gefässe der Hämophilen in Betreff ihrer Contractionsfähigkeit sich anders verhalten als in der Norm. Alle Gefässreactionen vollziehen sich, so weit wir es wissen, bei der Hämophilie in normaler Weise. Somit werden wir die Ursache der Erscheinung, dass das Blut bei den hämophilen Blutungen in den eröffneten Gefässen nicht Thromben bildet, entweder in chemischen Eigenschaften der Gefässwand oder in morphologischer Eigenschaft des Blutes zu suchen haben und an die erstere Möglichkeit werden wir um so mehr denken, als die herabgesetzte Gerinnungsfähigkeit des hämophilen Blutes in den Intervallen zwischen den Blutverlusten auf eine chemische Ursache der ganzen Krankheit hinweist.

Fragen wir uns nun, wie unter normalen Verhältnissen die lädirte Gefässwand auf chemischem Wege die verschliessende Thrombenbildung in den verletzten Gefässen beeinflussen kann. Wir wissen über die Ursachen des Vorganges der Thrombenbildung und ihre Beziehungen zur Blutgerinnung noch recht wenig. Sicher steht nur, dass es ohne Fibringerinnung keine Thrombenbildung giebt. Jeder Thrombus enthält neben den morphotischen



Elementen auch Fibrin, welches wohl die erste Ursache für das Haften der morphotischen Elemente ist und dieselben als Kitt verbindet. Wie nun normaler Weise diese Fibringerinnung im blutenden Gefäss, die meiner Ansicht nach die Ursache der blutstillenden Thrombenbildung ist, zu Stande kommt, darüber wissen wir noch nichts Sicheres.

Es sind da bloss zwei Möglichkeiten vorhanden. Entweder bildet das Blut selbst an der betreffenden Stelle durch die Berührung mit der lädirten Gefässwand die Gerinnung auslösende Substanzen (Fibrinferment, Thrombogen, Profermente, Thrombokinase, zymoplastische Substanzen) oder die lädirte Gefässwand liefert diese Substanzen ganz oder zum Theil. Bei der Gerinnung des Blutes ausserhalb des Körpers und ebenso bei den Thromben, welche sich um in die Gefässe eingeführte Fremdkörper bilden, entstehen jedenfalls die Substanzen, welche die Fibrinfermentation auslösen in dem Blut selbst dadurch, dass es an der betreffenden Stelle dem vitalen Einfluss der Gefässwand entzogen ist — wahrscheinlich, da in ölbenetzten Gefässen das Blut nicht oder sehr spät gerinnt, durch katalytische Einflüsse der Berührung mit fremden Substanzen, an welchen das Blut adhärirt. Bei einer Blutung dagegen, wo es sich um die Bildung von Gerinnung und Thrombose an der inneren Oberfläche der lädirten Gefässe handelt, ist es höchst plausibel, dass neben der erwähnten gerinnungserregenden Wirkung im Inneren des Blutes auch die lädirte Stelle der Gefässwand Substanzen ausscheidet, welche die Production von Fibrinferment an Ort und Stelle begünstigen und somit eine intensive locale Wirkung im Sinne einer localen Gerinnungserregung und Gerinnungsbeschleunigung ausüben. Est ist dabei in erster Linie an Thrombokinase und zymoplastische Substanzen zu denken (vgl. Anmerkung zu S. 294) d. h. an Stoffe, welche die Entstehung von Fibrinferment aus Vorstufen desselben bedingen. Denn wir wissen aus den Untersuchungen von Morawitz (36. Heft 1 und 2. S. 15), dass sämmtliche oder wenigstens die von ihm untersuchten Körpergewebe Thrombokinase enthalten und abgeben können, während A. Schmidt (44) gezeigt hat, dass auch die von ihm entdeckten zymoplastischen Substanzen in allen Geweben vorkommen und durch Zerstörung der Zellen in Freiheit gesetzt werden.

Es kann aber auch daran gedacht werden, dass bei der natürlichen Blutstillung die Gefässwand irgend eine Vorstufe des Fibrinfermentes, sei es das Schmidt'sche Prothrombin oder das Morawitz'sche Thrombogen liefert. Namentlich wäre diese Annahme für das Schmidt'sche Prothrombin möglich, da nach Schmidt dasselbe ein allgemeiner Zellenbestandtheil ist. Zur Entscheidung dieser Frage scheinen mir nun unsere Beobachtungen bei Lüdi zur Zeit, wo er blutete, sehr geeignet zu sein. Der Umstand, dass hier das Blut ausserhalb des Körpers abnorm rasch gerann, beweist nach der Schmidt'schen Gerinnungstheorie, dass das Blut mindestens normale Mengen von Prothrombin enthielt und zwar



schon bei seinem Ausströmen aus den Gefässen, da nach Schmidt das Prothrombin präformirt im Blut existirt. Somit konnte das Fehlen der Gerinnung resp. Thrombenbildung in den eröffneten Gefässen bei Lüdi nicht an einem Prothrombinmangel daselbst liegen. Begiebt man sich auf den Standpunkt der Morawitz'schen Gerinnungstheorie, so muss man aus der raschen Gerinnung des extravasculären Blutes wiederum schliessen, dass das nicht mehr durch normale Gefässwände geschützte Blut mindestens normale Mengen von Thrombogen aus Blutplättchen abzuspalten vermochte. Somit muss angenommen werden, dass das Blut auch im eröffneten Lumen der Gefässe bei der Berührung mit der lädirten Gefässwand hierzu im Stande war, da die lädirte Gefässwand bekanntlich ihre Schutzwirkung gegen Gerinnung und somit auch gegen die Thrombogenbildung im Blut einbüsst.[1]) Es konnte sich also beim Ausbleiben der Gerinnung in den Gefässlumina auch nicht um Thrombogenmangel handeln. Auch Kalkmangel konnte nicht vorliegen, da die rasche Gerinnung des extravasculären Blutes beweist, dass mindestens normale Kalkmengen für die Bildung des Fibrinfermentes im Blute vorhanden waren.

Wenn wir die Frage, ob vielleicht die morphologische Beschaffenheit des Blutes eine Ursache für die mangelhafte Thrombenbildung bei Hämophilie sein könnte, vorläufig verschieben und die Frage vom chemischen Standpunkt der Blutgerinnung aus betrachten, so müssen wir zu dem Schlusse kommen, dass die Substanz, welche von der lädirten Gefässwand bei der Hämophilie für die natürliche Blutstillung resp. Thrombenbildung nicht oder in zu geringer Menge abgegeben wird, weder Thrombogen noch Proferment noch Kalk sein kann, sondern entweder Thrombokinase oder zymoplastische Substanz ist. Diese Annahme widerspricht keineswegs der Thatsache, dass im extravasculären Blut, wo die Thrombokinase und die zymoplastischen Substanzen aus den Zellen des Blutes selbst hervorgehen, die Gerinnung eine normal rasche oder sogar eine gegenüber der Norm beschleunigte sein kann.

Bevor wir uns aber zu jener rein chemischen Erklärung entschliessen, müssen wir die Thrombenbildung auch nach ihrer morphologischen Seite betrachten und uns die Frage vorlegen, ob nicht vielleicht die morphologische Beschaffenheit des Blutes bei den Hämophilen uns den Defect

1) Da es sich bei dem normalen Verschwinden der gerinnungshindernden Wirkung der Gefässwand bei einer Läsion derselben nicht um eine physiologische Leistung der Gefässwand, sondern vielmehr darum handelt, dass dieselbe auf die Rolle eines Fremdkörpers herabsinkt, so kann nicht wohl angenommen werden, dass etwa die lädirte Gefässwand des Hämophilen auch im lädirten Zustand die gerinnunghemmende Eigenschaft behält. Gesetzt auch, die lädirte Gefässwand des Hämophilen hätte einen solchen Vorrath an gerinnungshemmender Substanz (wenn man durch eine solche die vitale Wirkung der lebenden Gefässwand erklären will), dass ihre Wirkung auch nach der Läsion resp. Nekrotisirung des Endothels noch fortdauerte, so müsste ja dieser Vorrath, da sich die Substanz nicht neu bilden kann, bald aufgebraucht sein.



der Thrombenbildung erklärt, der in so eigenthümlichem Widerspruch steht zu der Thatsache, dass wir bei Lüdi das Blut bei fortdauernder Blutung abnorm gerinnbar fanden und auch bei den andern Hämophilen eine Zunahme der Gerinnungsfähigkeit des Blutes im Verlauf einer Blutung experimentell constatirten. Da wird sich nun unsere Aufmerksamkeit auf zwei Punkte zu richten haben, nämlich auf das Verhalten der polynucleären Leukocyten und dasjenige der Blutplättchen im hämophilen Blut, da diese Elemente zweifellos bei der Thrombenbildung eine Rolle spielen. Wir haben die Zahl der Leukocyten bei der Hämophilie vermindert gefunden, wenn auch nur in mässigem Grad, und es wäre an die Möglichkeit zu denken, dass diese Verminderung eines wichtigen Baumateriales, aus welchem sich Thromben zusammensetzen, bei dem Ausbleiben der Thrombenbildung eine Rolle spielt. Allein ein solcher Zusammenhang der Dinge ist doch wohl kaum möglich, da die Verminderung der Leukocyten eine so mässige ist, dass der Blutstrom in kurzer Zeit doch eine genügende Anzahl derselben an Ort und Stelle bringen würde. Auch enthalten ja garnicht alle Thromben grössere Mengen von Leukocyten. Was die Blutplättchen betrifft, so haben wir keine prägnante Abweichung derselben von der Norm gefunden und gesetzt auch, man wolle die etwas niedrigen Zahlen derselben, die wir angeführt haben, als eine Verminderung der Blutplättchen bezeichnen, so müssen wir doch auch hier die Frage, ob eine solche jedenfalls ganz mässige Verminderung als ein Mangel an Baumaterial für die Thrombenbildung gelten kann, ähnlich wie für die Leukocyten, negativ beantworten. Dagegen kommt bei den Blutplättchen auch noch deren chemische Bedeutung für die Blutgerinnung in Betracht. Nach Bizzozero sind dieselben bei der Blutgerinnung ein unentbehrliches Element und diese Anschauung ist in neuerer Zeit durch Morawitz (36) insofern bestätigt worden, als dieser Autor fand, dass die Blutplättchen die einzigen Quellen des Thrombogens sind. Aber auch in dieser Richtung geht es nach unseren Befunden nicht an, das Verhalten der Blutplättchen für die hämophile Beschaffenheit verantwortlich zu machen. Denn auch wenn man, gestützt auf die angeführten Zahlen, annehmen wollte, sie seien bei der Hämophilie vermindert, so müsste diese Verminderung als eine unbedeutende betrachtet werden, welche jedenfalls nicht geeignet ist, die auffälligen Erscheinungen der Hämophilie durch Thrombogenmangel zu erklären. Und zum Ueberfluss beweist ja unser Fall Lüdi, dass das Blut ausserhalb des Körpers während der hartnäckigen Fortdauer einer hämophilen Blutung normale oder übernormale Gerinnbarkeit darbieten kann, woraus unweigerlich hervorgeht, dass die Hämophilie nicht an Thrombogenmangel und somit auch nicht an Blutplättchenmangel liegen kann.

Der Vollständigkeit halber muss nun, seitdem Morawitz im Blute ein Antithrombin gefunden hat, von dem er annimmt, dass es im circulirenden Blute schon enthalten ist, auch an die Möglichkeit gedacht



werden, dass die hämophilen Blutungen **deshalb** nicht stillstehen, weil dieses Antithrombin im Blute des Hämophilen in abnormer Menge vorhanden ist. Allein gegen diese Annahme spricht der Umstand, dass ja das Blut ausserhalb der Gefässe während der Fortdauer der hämophilen Blutung eine gesteigerte Gerinnungsgeschwindigkeit darbieten kann, wie uns der Fall Lüdi lehrte. Man müsste denn die unwahrscheinliche Annahme machen, dass gerade die Läsionsstelle der Gefässe bei der Hämophilie Antithrombin entstehen lässt. Diese Annahme schwebt völlig in der Luft, da über Production von Antithrombin durch die Gefässwand überhaupt nichts bekannt ist und es auch ganz unnatürlich wäre, anzunehmen, dass in völliger Umkehrung der normalen Eigenschaften der **lädirten** Gefässwand, diese statt gerinnungserregender Substanzen bei der Hämophilie das gerinnungshemmende Antithrombin abscheidet. Denn die pathologischen Erscheinungen sind doch im Allgemeinen nicht Umkehrungen der physiologischen, sondern bloss quantitative Modificationen derselben.

Wir formuliren also per exclusionem den Schluss, dass die Ursache des Ausbleibens der natürlichen Blutstillung bei der Hämophilie darin zu suchen ist, dass die lädirte Gefässwand an der Läsionsstelle, wo sich der Thrombus bilden sollte, nicht die erforderlichen Mengen Thrombokinase oder zymoplastischer Substanz liefert, um aus dem disponiblen Thrombogen resp. Betaprothrombin an Ort und Stelle Fibrinferment zu erzeugen.

Hieraus ergiebt sich für die natürliche Blutstillung unter physiologischen Verhältnissen der Schluss, dass bei derselben die Thrombokinase oder die zymoplastischen Substanzen wenigstens zum Theil von der lädirten Gefässwand geliefert werden, resp. dass durch diese der lädirten Gefässwand entstammenden Substanzen die locale zur Thrombenbildung führende und blutstillende Gerinnung im Gefässlumen ausgelöst wird.

Ich betone noch speciell, dass man sich die von mir angenommene unter physiologischen Verhältnissen von der lädirten Gefässwand ausgelöste Fibrinfermentation in den eröffneten Gefässlumina als einen ganz localisirten Vorgang an der Oberfläche der lädirten Gefässintima vorzustellen hat, bei dem die in Wirkung tretenden Substanzen der Innenfläche der verletzten Gefässe anhaften. Man darf sich also schon deshalb nicht darüber wundern und es spricht nicht gegen meine Auffassung, dass das frisch den Gefässen entströmende Blut, obschon es diesen Einflüssen normaler Weise stets ausgesetzt war, nach verschiedenen Untersuchern kein Fibrinferment oder nach A. Schmidt bloss sehr wenig Fibrinferment enthält. Es ist dabei abgesehen von dem Haften der Substanzen an der Gefässwand auch noch die möglicher Weise sehr geringe absolute Menge des local auf der Gefässintima entstehenden Fibrinfermentes zu berück-



sichtigen, die vielleicht bloss deshalb genügt um die Thrombenbildung auszulösen, weil sie auf einem sehr kleinen Raum zur Wirkung gelangt. Es ist ja übrigens bekannt, dass bei der Gerinnung immer der grösste Theil des Fibrinfermentes in dem gebildeten Fibrin zurückgehalten wird, so dass auch aus diesem Grunde das vorbeiströmende Blut besonders in den ersten Zeiten einer Blutung wenig Fibrinferment aufzunehmen Gelegenheit hat. Die Fermentarmuth des ausströmenden Blutes gilt übrigens bloss für die erste Zeit nach der Eröffnung der Gefässe, später, wo die Thrombosirung schon im Gang ist, kann das Blut sehr fermentreich gefunden werden.

Die gemachte Annahme von der Mitwirkung der Gefässwand bei der normalen Blutungsthrombose durch Bildung von Thrombokinase oder zymoplastischen Substanzen an der Läsionsstelle erscheint vielleicht vom teleologischen Standpunkt aus, in Anbetracht der Gerinnung des Blutes ausserhalb der Gefässe und der Fremdkörperthrombosen, nicht unbedingt nothwendig. Allein gerade die teleologische Betrachtung der Natur lehrt uns, dass letztere wenn irgend möglich immer alle verfügbaren Mittel und Wege aufsucht um möglichst vollkommen und zweckmässig zu ihrem Ziele zu kommen. Die Natur hat auch vielleicht für eine derartige Verbesserung oder Potenzirung der Gerinnungsmöglichkeit bei der natürlichen Blutstillung allen Grund, weil hier die Aufgabe viel schwieriger ist als bei der Thrombenbildung um Fremdkörper in der Continuität der Gefässe oder gar bei der Gerinnung stagnirenden Blutes. Sobald nämlich ein Gefäss eröffnet ist, muss in Folge der Wegschaffung der Widerstände an der betreffenden Stelle eine enorme Beschleunigung der Strömung Platz greifen, wodurch die Gerinnung ausserordentlich erschwert wird, da das Blut in Folge dessen den gerinnungserregenden Einflüssen nur äusserst kurze Zeit ausgesetzt bleibt. Somit erscheint die Feststellung, zu welcher wir ohne jede teleologische Betrachtung gelangt sind, im Lichte der Zweckmässigkeitslehre völlig verständlich.

Wenn wir die Fortdauer der hämophilen Blutungen nach dem Gesagten nicht auf die mangelhafte Gerinnbarkeit des Blutes, wie wir sie in den Intervallen zwischen den Blutverlusten finden, sondern auf die Eigenthümlichkeit der hämophilen Gefässwand, zurückführen, für die Thrombenbildung aus den erwähnten Gründen ungeeignet zu sein, so soll damit natürlich nicht gesagt sein, dass nicht vielleicht unter Umständen auch diese mangelhafte Gerinnbarkeit des hämophilen Blutes ausserhalb des Körper seine gewisse Rolle bei der Fortdauer der hämophilen Blutungen spielen kann, nur spricht eben die in mehreren Versuchen von uns constatirte Thatsache, dass schon nach kurzer Zeit das Blut bei der hämophilen Blutung normale oder übernormale Gerinnbarkeit annehmen kann dagegen, dass der erwähnte Defect des Blutes selbst eine erhebliche Rolle spielt ausser etwa in den ersten Zeiten der Blutung.

Dass umgekehrt die im Verlauf der hämophilen Blutung gut werdende

Gerinnbarkeit des Blutes ausserhalb der Gefässe nicht zum Stehen der Blutung führt, ist leicht verständlich, da ja diese Art der Gerinnung sich in Folge des Strömens des Blutes nicht in das Innere der Gefässe hineinerstreckt. Nur durch den von uns angenommenen Chemismus der lädirten Gefässwand kommt die prompte natürliche Blutstillung zu Stande und wo derselbe defect ist, wie bei der Hämophilie, da bleibt die Blutstillung lange aus. Die extravasculäre Gerinnung dürfte höchstens indirect die Thrombenbildung begünstigen, indem sie den Abfluss des Blutes aus den eröffneten Gefässen verlangsamt und durch den Contact des Gerinnsels mit der in den Gefässen enthaltenen Blutsäule in ähnlicher Weise wie die lädirte Gefässwand die Thrombenbildung anregen kann. Wie wenig dies aber an sich zur Blutstillung genügt, dafür war unser zweiter Fall, in welchem die immer weiter blutende Wunde mit grossen Fibrincoagula bedeckt war, ein sprechendes Beispiel.

Wenn ich also auf der einen Seite eine verminderte Gerinnungsfähigkeit des hämophilen Blutes in den Intervallen zwischen den Blutungen constatire, auf der anderen Seite aber die wesentliche Bedeutung dieser verminderten Gerinnbarkeit als causales Moment für die lange Dauer der hämophilen Blutungen leugne, so soll mit letzterem nicht gesagt sein, dass nicht zwischen der mangelhaften Gerinnungsfähigkeit des Blutes und der mangelhaften Befähigung der Gefässwand zur Thrombenbildung ein Zusammenhang existirt. Im Gegentheil erscheint es mir höchst wahrscheinlich, dass es sich da um kein zufälliges Zusammentreffen handelt.

Es liegt nahe, anzunehmen, dass die mangelhafte Gerinnbarkeit des Blutes in den Intervallen zwischen den Blutungen darauf beruht, dass auch die Zellen des Blutes zu dieser Zeit, wo die reactive Wirkung der Blutverluste nicht vorhanden ist, in ungenügender Menge Thrombokinase oder zymoplastische Substanzen abspalten, wodurch die Bildung von Fibrinferment vermindert wird. Die auf S. 297ff. aufgeworfene und dort nicht direct beantwortbar gewesene Frage, welche Substanz die in den Versuchen 19, 20 und 21 gefundene Beschleunigung der Gerinnung des hämophilen Intervallblutes bei Zusatz geringer Mengen normalen defibrinirten Blutes hervorruft, beantwortet sich also jetzt dahin, dass es sich wahrscheinlich um die Wirkung zugesetzter Thrombokinase oder zymoplastischer Substanzen handelt. **Bei dieser Auffassung würde es sich bei der Hämophilie um die gemeinsame Eigenschaft der Gefässwand und der Blutzellen handeln, dass sie weniger leicht als in der Norm diese Substanzen abgeben oder sie auch vielleicht in geringerer Menge enthalten. Und da es sich da um Zellen verschiedener Natur handelt, so wäre es nicht undenkbar, dass der hämophile Organismus sich überhaupt dadurch von dem normalen unterscheidet, dass in Folge einer vererbbaren Fehlerhaftigkeit des Keimplasmas seine Zellen ganz im Allgemeinen weniger leicht jene Stoffe abgeben, oder davon weniger enthalten.**



Diese Frage wäre vielleicht bei Gelegenheit eines Todesfalles eines Hämophilen durch die Untersuchung der Organe auf ihren Gehalt an Thrombokinase und zymoplastischen Substanzen einer directen experimentellen Untersuchung zugänglich.

Diese Auffassung von dem Wesen der Hämophile hat nun den Vortheil, dass sie die Brücke schlägt zwischen der langen Dauer der hämophilen traumatischen Blutungen und dem Auftreten der spontanen Blutungen bei dieser Krankheit. Diese merkwürdige Combination, die für jede nicht ganz oberflächliche Betrachtung als eine Combination von Dingen erscheinen muss, die eigentlich mit einander nichts zu thun haben und deshalb auch nicht leicht von einem Punkte aus erklärt werden können, wird nach unserer Auffassung durch die Ueberlegung aufgeklärt, dass, wenn die Fortdauer der hämophilen Blutungen auf einer stofflichen Veränderung der Gefässwand beruht diese nämliche stoffliche Veränderung der Gefässwand auch verantwortlich gemacht werden kann für das Auftreten von Spontanrupturen der Gefässe oder von Diapedesisblutungen. Denn es heisst den Thatsachen Gewalt anthun, wenn man annimmt, dass alle diese Blutungen auf unbemerkte Traumen zurückzuführen seien. Namentlich für die ganz kleinen punktförmigen Hautblutungen, für manche Fälle von wirklich ganz spontanen Nasenblutungen, für die Darmblutungen, Hirnblutungen und Nierenblutungen ist diese Annahme unbemerkt gebliebener Traumen durchaus unwahrscheinlich. Auch die sogenannte locale Hämophilie, wie sie Senator (47) für die Niere zuerst beschrieben hat, gewinnt im Lichte unserer Annahme sofort eine einfache Deutung. Es handelt sich hier offenbar um Fälle, wo nur in bestimmten Organen, also z. B. in den Nieren die Gefässwände die chemischen Eigenschaften der Hämophilie besitzen, wie man ja auch umgekehrt sagen kann, dass diese localen Hämophilien mit Bestimmtheit von der Blutbeschaffenheit weg und auf die Beschaffenheit der Gefässe als die Ursache der Hämophilie deuten.

Was die Gelenkaffectionen, welche bei der Hämophilie eine so grosse Rolle spielen, betrifft, so lassen sich dieselben vielleicht ausschliesslich auf Blutungen zurückführen, vielleicht aber bedingt die abnorme chemische Beschaffenheit gewisser Zellen, die sich in dem Mangel an Thrombokinase oder zymoplastischen Substanzen an Stellen, wo Gerinnung stattfinden sollte, äussert, auch eine besondere Empfänglichkeit der Gewebe für entzündliche Schädigungen, welche das Auftreten und den torpiden Verlauf der Gelenkentzündungen erklärt.

Therapeutische Bemerkungen.

Es ist bis jetzt kein Mittel bekannt, welches auch nur mit einiger Wahrscheinlichkeit im Stande wäre, die hämophile Constitutionsanomalie



als solche in wirksamer Weise therapeutisch zu beeinflussen. Denn durchaus unwissenschaftlich scheint mir der Versuch, die Hämophilie durch Darreichung von Vegetabilien und speciell Pflanzensäuren zu bekämpfen. Es beruht diese Empfehlung offenbar auf einer Begriffsverwirrung zwischen Hämophilie und Scorbut, mit welcher Krankheit doch die Hämophilie nicht die mindeste Verwandtschaft hat und auf dem unglücklichen Bestreben, die sogenannten hämorrhagischen Diathesen alle als Varietäten einer und derselben Krankheit aufzufassen. In denjenigen Fällen von Hämophilie, wo der Tod nicht frühzeitig an Blutungen erfolgt, hilft sich bekanntlich die Natur zuweilen selbst, indem sich allmälig mit zunehmendem Alter die Constitutionsanomalie bessert. Auch bei unserem ersten Patienten war schon eine Milderung der Erscheinungen gegenüber seinen frühen Jugendjahren eingetreten und bei manchen der in unseren Stammbäumen aufgezählten Bluter müssen wir das nämliche annehmen, da sie wohl sonst kein höheres Alter erreicht hätten. Solche spontane Besserungen erfolgen offenbar auf dem Wege des normalen Stoffwechsels. Es ergiebt sich aus diesen Erfahrungen, dass es angezeigt ist, bei den hämophilen Kranken auf möglichste Hebung des Ernährungszustandes hinzuarbeiten und es ist klar, dass, abgesehen von einer vielseitigen und reichlichen Ernährung, einer passenden Mischung von Ruhe und Bewegung, von Wachen und Schlafen hier unter Umständen auch Medicamente in Betracht kommen können, welche bestimmte specielle symptomatische Indicationen erfüllen (Eisen und Arsen bei anämischen Zuständen, Mittel zur Hebung des Appetites, wo derselbe darniederliegt, zur Regulirung des Stuhlganges und vieles andere, was für den nicht physiologisch denkenden Arzt sehr ferne zu liegen scheint). Wie sehr ferner der Arzt in jedem Falle daran denken muss, den Hämophilen prophylaktische Maassregeln gegen die Blutungen und zwar auch die selbstverständlichsten zu empfehlen, ergiebt sich aus der Thatsache, dass unser zweiter Patient Lüdi trotz der gefahrdrohenden Blutungen, die er durchgemacht hatte, gar nicht auf die Idee gekommen war, seinen für ihn höchst gefährlichen Beruf eines Coiffeurs mit einem anderen zu vertauschen. Ob der Patient unseren diesbezüglichen Rath befolgt hat, ist mir allerdings nicht bekannt.

Was nun die symptomatische Behandlung der Krankheit betrifft, so hat sich gegen die Blutungen in unserem Fall die locale Application der Gelatine in Form eines mit einer 2 proc. sterilisirten Gelatine getränkten Verbandes vorzüglich bewährt, nachdem zu Hause alles mögliche, unter anderem auch Eisenchlorid angewendet worden war. Ob es sich dabei bloss um den dichten Abschluss der blutenden Stelle, um die mechanische Verhinderung des Blutaustrittes handelt, durch welche der Thrombenbildung Zeit verschafft wurde, oder ob die gerinnungserregende Wirkung der Gelatine, welche wenigstens bei der localen Beimischung derselben zum Blut sicher steht, dabei in Betracht kommt, kann ich



nicht entscheiden. Das letztere erscheint mir deshalb fraglich, weil wir bei dem betreffenden Fall Lüdi feststellten, dass das Blut ausserhalb des Körpers zur Zeit der Blutung schon ohnehin maximale Gerinnbarkeit darbot, ohne dass deswegen die Blutung gestanden wäre. Es wäre aber denkbar, dass, wenn der Verband unter Druck angelegt wird, die Gelatinelösung in die Mündung der eröffneten Gefässe hineingepresst wird und dort die Wirkung der Thrombokinase und der zymoplastischen Substanzen zum Theil ersetzt. Auch ist es denkbar, dass ein Gelatineverband durch seine Druckwirkung das Fibrinferment, die Thrombokinase und die zymoplastischen Substanzen, die sich an der Oberfläche der Wunde auch bei der Hämophilie, wie wir sahen, bilden, in die eröffneten Gefässlumina hineinpressen und dort zur Wirkung bringen kann. Es wurde zur Stillung hämophiler Blutungen auch die allgemeine Wirkung der Gelatine in Form subcutaner Injectionen angeblich mit gutem Erfolg von Heymann (22) versucht. Der von diesen Autor mitgetheilte Fall scheint mir aber für den Nutzen dieses Verfahrens in keiner Weise beweiskräftig zu sein. Ich möchte auf keinen Fall dazu rathen. Die Ansichten darüber, ob der subcutanen Injection von Gelatine die supponirte allgemeinblutstillende resp. gerinnungverstärkende Wirkung überhaupt zukommt,[1]) sind noch höchst widersprechend und wie ich überhaupt nach den vorliegenden Beobachtungen die subcutanen Injectionen von Gelatine als nicht ungefährlich betrachte, so liegt gewiss bei der Hämophilie speciell noch die Gefahr vor, dass man durch die mit der Injection verbundene Läsion des subcutanen Gewebes ausgedehnte subcutane Blutungen und vielleicht auch Blutverluste durch die Einstichöffnung nach aussen hervorruft. In dem citirten Fall von Heymann war denn auch keine Rede von einer prompten Wirkung, sondern im Gegentheil wurde durch die erste subcutane Gelatineinjection aus der Stichöffnung eine protrahirte Blutung hervorgerufen, welche sammt der ursprünglichen Blutung nur sehr allmälig zum Stehen kam. Die innerliche Darreichung von Gelatine scheint mir wenig aussichtsreich zu sein, da die Gelatine dabei gar nicht als solche ins Blut kommt und ich kann einer Beobachtung von Hess (19), welcher diese Medication nicht bloss zur Stillung der hämophilen Blutungen, sondern merkwürdigerweise auch sogar zur Bekämpfung der Krankheit als solcher empfiehlt, keine Beweiskraft zuerkennen. Zulässig scheinen mir dagegen eventuell Versuche mit local applicirtem Adrenalin zu sein. Es wird jedoch erst festgestellt werden müssen, ob die Gefässcontraction dabei lange genug dauert, um die verlangsamte Gerinnung und Thrombenbildung in den Gefässen inzwischen zu Stande kommen zu lassen oder ob nicht vielleicht sogar bei raschem Nachlassen der Gefässcontraction die Blutung durch secundäre Gefässerweiterung schlimmer wird als zuvor. Die Verhältnisse liegen ja hier nicht gleich wie bei den nicht hämophilen

1) Ich selbst konnte sie in einem daraufhin untersuchten Fall nicht constatiren.

Individuen, bei denen sich die locale blutstillende Wirkung des Adrenalins bewährt hat. Zu perhorresciren scheint mir die innerliche oder subcutane Anwendung des Adrenalins in der Absicht eine blutstillende Allgemeinwirkung resp. allgemeine Gefässcontraction zu erzielen, da dieses Verfahren wegen der resultirenden Blutdrucksteigerung unphysiologisch respektive aussichtslos ist und dabei zweifellos Gefahren darbietet. Zu erwähnen ist noch die innerliche Darreichung von Calciumsalzen zum Zwecke der Blutstillung. Wright (54 und 56) zeigte, dass nicht bloss ausserhalb des Körpers Zusatz von Kalksalzen speciell Calciumchlorid zum hämophilen Blute die Gerinnung desselben erheblich beschleunigt [offenbar nach Morawitz (35) durch die Erleichterung der Bildung von Thrombin aus Thrombogen unter dem gleichzeitigen Einfluss von Thrombokinase], sondern dass man Hämophilen, wenn auch nicht constant (in zwei Fällen misslang der Versuch), auch durch innerliche Darreichung von 2—3 mal täglich 0,2 Calciumchlorid die Gerinnungsgeschwindigkeit des Blutes steigern kann. Ich weiss nun freilich nicht, da die Angaben von Wright zu wenig detaillirt sind, ob dieser Autor bei seiner Feststellung gegen die Fehlerquellen geschützt war, die wir darin gefunden haben, dass bei längerer Dauer hämophiler Blutungen die Gerinnungsgeschwindigkeit des Blutes spontan steigt. Jedenfalls aber ist von der gerinnungsbeschleunigenden Wirkung der innerlichen Darreichung von Kalksalzen, auch wenn man dieselben als festgestellt betrachtet, bei Hämophilie therapeutisch nicht viel zu erwarten weder für die Behandlung der Blutungen noch für die Dauerbehandlung der Hämophilie als solcher. Denn an der Fortdauer der hämophilen Blutungen ist ja, wie wir sahen, garnicht die mangelhafte Gerinnung des Blutes Schuld, vielmehr kann sich die Gerinnbarkeit des Blutes während der Blutung spontan über die Norm steigern. Ausserdem fand aber Wright selbst, dass bei fortgesetztem Gebrauch des Calciumchlorides die Gerinnungsfähigkeit des Blutes wieder abnimmt. Auch von einer Beeinflussung der Hämophilie als solcher durch Calciumsalze kann wohl kaum die Rede sein, da nichts dafür spricht, dass dieser Krankheit Kalkmangel zu Grunde liegt. Dagegen kann die locale Anwendung von Calciumchlorid an der blutenden Stelle versucht werden, in Form eines mit Druck fest auf dieselbe fixirten mit einer 1—2proc. Calciumchloridlösung getränkten Wattebausches. Da das Blut in diesen Fällen ausserhalb der Gefässe ohne dies schnell gerinnt, so müsste dabei die Absicht sein, durch den aufgewendeten Druck womöglich die Calciumchloridlösung in das Innere der offenen Gefässe zu pressen. Bemerkenswerth scheint es mir zu sein, dass A. Schmidt eine hämophile Blutung durch local applicirte zymoplastische Substanzen [citirt nach Litten (32)], zu stillen vermochte. Morawitz (36 Heft 3 und 4) denkt in ähnlicher Weise an die Möglichkeit, Thrombokinase resp. Gewebssaft für denselben Zweck zu verwenden, glaubt aber, dass eine Schwierigkeit hierfür in der Labilität und geringen Haltbarkeit der Thrombo-



kinase liege, da dieselbe schon nach wenigen Tagen unwirksam wird. Er meint aber, es liesse sich wohl durch Trocknen der Gewebssäfte im Vacuum bei 30°C. ein haltbares Thrombokinasepräparat erzeugen. Will man derartige Substanzen verwenden, so muss man jedenfalls auch wieder versuchen, dieselben durch einen Druckverband möglichst in das Innere der verletzten Gefässe zu pressen, wo sie ihre Wirkung entfalten sollen, da ja ausserhalb der Gefässe ohnehin nach einiger Dauer der Blutung das Blut leicht gerinnt. Leider dürften sich diese Substanzen an schwer zugänglichen Stellen, wie in blutenden Zahnlücken nur schwer in dieser zweckentsprechenden Weise und mit Erfolg anwenden lassen, und an den zugänglichen Stellen leistet ein gut anschliessender Gelatineverband wohl alles, was man von der Localbehandlung verlangen kann. Die Hervorrufung einer Allgemeinwirkung durch zymoplastische Substanzen oder Thrombokinasen mittelst Injection dieser Stoffe ins Blut oder unter die Haut erscheint nach den Untersuchungen von A. Schmidt über die Wirkung der Injection von Zellextrakten (44, S. 55ff.) bedenklich.[1]) — Nicht empfehlenswerth erscheint mir die Anwendung des Eisenchlorides zur localen Blutstillung bei der Hämophilie. Erfahrungsgemäss nützt dieselbe nur wenig und hat dabei den Nachtheil, die Wunden zu verunreinigen, so dass man nicht mehr recht sieht, wo es blutet, und ausserdem stark zu ätzen, so dass die blutenden Wunden schlecht heilen. Vollständig jeder wissenschaftlichen Begründung baar, scheint mir die Anwendung des Ergotins als Blutstillungsmittel bei der Hämophilie zu sein, da zur Stunde noch nicht der Schatten eines Beweises vorliegt, dass dieses Mittel gegen andere als Uterusblutungen, die es durch Verstärkung des Uterustonus beeinflusst, wirksam ist.

Zusammenfassung der Resultate.

1. Die morphologische Untersuchung des Blutes bei drei verschiedenen Familien angehörigen Hämophilen ergab eine mässige Verminderung der procentischen Zahl der neutrophilen Leukocyten mit procentischem Ueberwiegen der Lymphocyten. Die Gesammtleukocytenzahl war normal oder vermindert und somit bedeutet die relative Verminderung der polynucleären Leukocyten auch eine absolute Verminderung derselben. Für die Blutplättchen ergab die Zählung in den zwei Fällen, wo sie vorgenommen wurde, niedrige Zahlen, die aber nicht ausserhalb der Grenzwerthe für die Plättchenzahl gesunder Personen liegen.

1) Es ist hier jedoch auch das durch Th. Landau (Berl. klin. Wochenschrift 1904, No. 22) durch Autolyse aus Milzgewebe gewonnene, als Stagnin bezeichnete und von A. Freund (Concordiaapotheke Berlin, auch Fabrik organtherapeutischer Präparate Berlin N., Schwedterstr. 35a) in den Handel gebrachte Blutstillungsmittel zu nennen, dessen Wirksamkeit vielleicht auf einem Gehalt von Thrombokinase oder zymoplastischen Substanzen beruht und angeblich bei subcutanen Injectionen keinen Schaden stiften soll. Jedoch wurde die blutstillende Eigenschaft von dem Autor bloss bei Uterusblutungen erprobt, und dass das Präparat auf dem Wege der Allgemeinwirkung die Localwirkung der lädirten Gefässwand bei der Hämophilie ersetzen kann, ist nicht wahrscheinlich.



2. Die in dem einen Fall vorgenommene Bestimmung der Alkalität des lackfarbenen Blutes, des Trockenrückstandes des Serums und die Untersuchung der Gefrierpunkserniedrigung des Serums ergab normale Resultate.

3. Die in dem einen Fall bestimmte Fibrinmenge des Blutes war normal.

4. Die Gerinnung des Blutes erwies sich in allen vier Fällen von Hämophilie zur Zeit, wo die Kranken keine Blutungen hatten, als hochgradig verlangsamt gegenüber der Norm. Dies ist so constant, dass es diagnostisch verwerthbar ist. Die Verlangsamung war deutlicher zu erkennen an der Vollendung als an dem Zeitpunkt des Beginnes der Gerinnung. Die Unterschiede gegenüber der Norm sind am ausgesprochensten, wenn der Versuch mit grösseren Blutmengen angestellt wird. Die Nichtberücksichtigung dieser Umstände erklärt zum Theil die bisherigen widersprechenden Angaben über die Gerinnungsgeschwindigkeit des hämophilen Blutes. Eine weitere Ursache solcher Widersprüche liegt in der Nichtberücksichtigung des Einflusses der äussern Temperatur und bei Anwendung der Vierordt'schen Bestimmungsmethode in dem Einfluss der Weite der Gerinnungscapillaren auf die Gerinnungszeit. Um diese Einflüsse als Fehlerquellen auszuschalten, muss verlangt werden, dass bei allen Bestimmungen der Gerinnungsgeschwindigkeit hämophilen Blutes zur Vergleichung gleichzeitige Versuche mit gleich weiten Capillaren bei gesunden Controlpersonen ausgeführt werden, während die Vergleichung mit einer starren Norm falsche Resultate geben muss, da eine solche überhaupt nicht existirt. Auch muss das Blut, um die verlangsamte Gerinnung bei Hämophilen nachzuweisen, stets aus einer ganz frischen kleinen Stichwunde und nicht aus einer schon längere Zeit blutenden Wunde entnommen werden und zwar zur Zeit, wo der Kranke nicht an einem Blutverlust leidet. Sonst erhält man mit Rücksicht auf 5 abweichende Resultate, besonders, wenn man gar das Blut zur Untersuchung aus der Wunde entnimmt, aus welcher der Patient schon viel Blut verloren hat.

5. Zur Zeit, wo der eine von unseren Hämophiliepatienten an einer schwer stillbaren Blutung litt, zeigte das aus der Verletzung tropfende Blut unter Bildung eines starken Fibrincoagulums auf der Wunde hochgradige Beschleunigung der Gerinnung, in Folge der Beladung des aussickernden Blutes mit Fibrinferment aus dem Coagulum, über welches es floss. Aber auch das aus einer frischen Stichwunde an einer andern Stelle des Körpers zur Untersuchung entnommene Blut gerann zu dieser Zeit rascher als in der Norm oder mindestens normal rasch, was wohl als die Folge einer Reaction des Organismus gegen die Blutung zu deuten ist, denn nach dem Aufhören der Blutung trat bald wieder die verlangsamte Gerinnbarkeit des Blutes auf.

6. Die Fortdauer der hämophilen Blutung trotz hochgradiger Gerinnungsbeschleunigung des aus der blutenden Wunde gewonnenen Blutes

(vgl. 5) kann nur auf die abnorme Qualität der lädirten Wandungen der blutenden Gefässe zurückgeführt werden, welche ungenügende Mengen der Substanzen liefern, welche bei der normalen Fibrinfermentation und Thrombenbildung in den Gefässmündungen local in Wirkung treten sollten. Unsere Beobachtung beweist für den physiologischen Zustand des Organismus eine solche aktiv chemische Betheiligung der lädirten Gefässwand an der natürlichen Blutstillung. Bei der Hämophilie fehlt diese Wirkung oder sie ist wenigstens auf ein Minimum reducirt. Dasjenige, was bei der Hämophilie im Gegensatz zur Norm in ungenügender Menge von der lädirten Gefässwand geliefert wird, ist wahrscheinlich entweder Thrombokinase oder zymoplastische Substanz oder beides zusammen.

7. Die mangelhafte Gerinnungsfähigkeit des Blutes in den Intervallen zwischen den hämophilen Blutungen ist eine der angeführten fehlerhaften chemischen Beschaffenheit der Gefässwände coordinirte Erscheinung und aus analogen Qualitäten der Zellen des Blutes oder der blutbildenden Organe, wie wir sie für die Zellen der Gefässwände supponirten, zu erklären. Vielleicht handelt es sich dabei um eine allgemeine, durch das Keimplasma vererbbare Eigenschaft der Zellen des hämophilen Organismus. Die Gerinnungsverlangsamung des Blutes erklärt die lange Dauer der hämophilen Blutungen nicht, da sie eine Eigenschaft bloss des extravasculären Blutes ist und zur Blutstillung das Blut im Innern der Gefässe gerinnen muss und da ausserdem zur Zeit der hämophilen Blutung, wenigstens wenn dieselbe einige Zeit gedauert hat, diese Eigenschaft des extravasculären Blutes nicht mehr nothwendiger Weise existirt, sondern in ihr Gegentheil umschlagen kann.

8. Die sub 6 angenommene chemische Veränderung der Gefässwand bei der Hämophilie erklärt auch das Auftreten der spontanen Blutungen bei dieser Krankheit, wenn man annimmt, dass der gestörte Chemismus der Gefässwand mit abnormer Brüchigkeit oder, falls man die Blutungen auf Diapedesis zurückführt, mit abnormer Durchlässigkeit der Gefässwände verbunden ist. Mit dieser Annahme erklären sich auch ohne Weiteres die sog. localen Hämophilien, wie sie Senator und nach ihm Andere, besonders für die Nieren, beschrieben haben.

9. Wenn die von mir den Zellen der Gefässwände und des Blutes zugeschriebenen Eigenschaften bei der Hämophilie allen Zellen des Körpers eigen sind, so würde darauf vielleicht als auf eine Prädisposition das Auftreten der Gelenkentzündungen und ihr torpider Verlauf zurückzuführen sein, falls es sich zeigen sollte, dass nicht für alle Fälle dieser Gelenkaffectionen die Erklärung der Erscheinungen aus primären Gelenkblutungen ausreicht.

10. Therapeutisch ist gegen die hämophile Constitutionsanomalie als solche nach dem heutigen Stande unseres Wissens bloss die Indication der Hebung des Allgemeinzustandes, speciell durch gute und reichliche Ernährung rationell begründet, und zwar mit Rücksicht auf die Erfahrungen über spontane Heilung der Hämophilie durch Erstarken des



Gesammtorganismus. Die Bevorzugung von Vegetabilien in der Nahrung als therapeutische Maassregel hat keinen Sinn und beruht auf einer Vermengung der Hämophilie mit dem Scorbut, die durch nichts gerechtfertigt ist.

11. Gegen die Blutungen, soweit sie äusserlich zugänglich sind, erweisen sich Compression und Gelatineverbände wirksam, zulässig erscheint auch eine Combination dieser Maassregeln mit vorheriger localer Application von Adrenalin, obschon dies meines Wissens bisher bei Hämophilie noch nicht praktisch erprobt ist. Vor dem Versuch, durch die Allgemeinwirkung subcutan injicirter Gelatine eine hämophile Blutung zu stillen, ist zu warnen. Innerlich dargereichte Gelatine ist zwar unschädlich, aber wahrscheinlich wirkungslos. Für die Wirksamkeit anderer innerlicher Mittel zur Blutstillung, auch des innerlich dargereichten Chlorcalciums sind bisher keine sicheren Anhaltspunkte vorhanden. Speciell entbehrt die Darreichung von Ergotin jeder rationellen Begründung. Contraindicirt erscheint auch die innerliche oder subcutane Anwendung des Adrenalins zur Stillung hämophiler Blutungen. Die locale Anwendung von Eisenchlorid ist unzweckmässig. Ob die locale Application von Chlorcalcium oder diejenige von zymoplastischen Substanzen oder Thrombokinase in Form von Gewebssäften oder ihren Extracten sich bewähren wird, ist in Anbetracht des in einem Falle constatirten ohnehin gesteigerten Gerinnungsvermögens des extravasculären Blutes während der Blutungen sehr fraglich. Jedenfalls müssten diese Substanzen durch einen Druckverband möglichst in die eröffnete Gefässlumina hineingepresst werden. Eigentlich braucht man aber diese Substanzen gar nicht und wahrscheinlich erreicht man praktisch das nämliche viel besser, wenn man das in der Wunde auch bei der Hämophilie entstehende Fibrinferment sammt der ebenfalls in derselben entstehenden Thrombokinase und zymoplastischen Substanz durch einen hydraulisch dichten und fest anliegenden Gelatineverband in die eröffneten Gefässlumina hineinpresst. Eine andere als locale Anwendung von Thrombokinase und zymoplastischen Substanzen wäre wahrscheinlich gefährlich.

Literatur.

1. Blagden, Med. Chir. Transactions. 1817. VIII. p. 224. — 2. Bowlby, Some cases of joint disease in bleeders. Barth Hosp. Reports. 1890. p. 77. (Sieht in dem Blutergelenk eine der Arthritis deformans verwandte Affection, die nicht bloss auf Blutung zurückzuführen ist.) — 3. Broca, Hémophilie rénale et hémorrhagie sans lésion connue. Ann. des mal. des org. gén. ur. 1894. p. 881. — 4. Buhl, Zeitschr. f. rat. Med. XIV. S. 3. — 5. Bunge, Lehrbuch der Physiologie. 1901. II. — 6. Canstatt, Spec. Path. u. Therap. I. 3. Aufl. Erlangen 1854. S. 77. — 7. Cousins, A case of hemorrhagic diathesis. Med. Times and Gazette. 1869.



Sept. 4. (Intracranielle Blutungen.) — 8. Dubois, Gazette méd. de Paris. 1838. — 9. Dunn, Haemophilia. American Journal of med. science. Jan. 1883. — 10. Eichhorst, Eulenburg's Realencyklopädie. II. Aufl. „Hämophilie." — 11. Elb, Zur Kenntniss der renalen Hämophilie. Diss. Berlin 1897. — 12. Förster, Hämorrhagische Diathesen in Gerhardt's Handbuch der Kinderkrankheiten. 1878. III. (Verfettung des Herzens, mikroskop. Veränderung der Capillaren.) — 13. Fuld, Ueber das Zeitgesetz des Fibrinfermentes. Hofmeister's Beiträge. II. 1902. — 14. Gavoy, L'hémophilie ou diathèse hémorrhagique. Thèse. Strassbourg 1861. — 15. Gocht, Ueber Blutergelenke und ihre Behandlung. Sitzungsberichte der physikal. med. Gesellschaft. Würzburg 1899. Heft 1. (Im Röntgenbild Athrophie des Knochens, Unregelmässigkeit der Epiphysenlinie und Verkleinerung der Knorpelspalte.) — 16. Grandidier, Die Hämophilie oder die Bluterkrankheit. 2. Auflage. Leipzig 1877. — 17. Grosglik, Volkmann's Sammlung klinischer Vorträge. Neue Folge. No. 203. — 18. Hamilton, A contribution to the pathology of hämophilie especially to its neurotic aspect with presentation of several cases in one family. New York med Record. 1891. 21. Nov. — 19. Hess, Innerliche Gelatinebehandlung bei Hämophilie. Therapie der Gegenwart. Sept. 1902. (Angeblich gute Erfolge innerlicher Gelatinetherapie bei Hämophilie.) — 20. Heyland, Salzburger med. chir. Zeitung. 1844. — 21. Heymann, Ein Fall von Hämophilie. Virchow's Archiv. 1859. XVI. — 22. Heymann, Ueber einen Fall von Hämophilie mit erfolgreicher Anwendung subcutaner Gelatineinjectionen. Münchener med. Wochenschr. 1899. No. 34. — 23. Higginbotham, Zwei Beobachtungen über Bluter. Petersburger med. Zeitschr. 1869. XVI. (Profuse Menstruation.) — 24. Hirsch, Die Gelenkerkrankungen bei Hämophilie. Diss. Würzburg 1895. — 25. Jenner, Haemophilia. Med. Times and Gazette. 1876. No. 25. (Darmblutungen.) — 26. Kehrer, Die Hämophilie beim weiblichen Geschlecht. Arch. f. Gynäkol. X. 1871. — 27. Kidd, Contribution on the pathology of haemophily. Med. chir. transactions. 1878. LXII. p. 243. (Verfettung des Herzens, Veränderung der Gefässe.) — 28. Klemperer, Deutsche med. Wochenschr. 1897. — 29. König, Die Gelenkerkrankungen bei Blutern mit besonderer Berücksichtigung der Diagnose. Volkmann's klin. Vorträge. Neue Folge. 1892. Heft 36. — 30. Kunze, Lehrbuch der practischen Medicin. II. Leipzig 1878. (Auffallend frühes Ergrauen der Bluter.) — 31. Lemp, De haemophilia nonnulla. Diss. Berlonin 1857. — 32. Litten, Hämorrhagische Diathesen. Nothnagel's Sammelwerk. 1898. — 33. Litten, Hämorrhagische Diathesen in „Deutsche Klinik". Bd. III. 1902. — 34. Lossen, Die Bluterfamilie Hampel. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. 1876. VII. (Mangelhafte Consolidation der Thromben.) — 35. Morawitz, Zur Kenntniss der Vorstufen des Fibrinfermentes. Hofmeister's Beiträge. Bd. IV. 1903. — 36. Morawitz, Beiträge zur Kenntniss der Fibringerinnung. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 79. Heft 1 u. 2, 3 u. 4, 5 u. 6. — 37. Nessli, Geschichte und Stammbaum der Bluter von Tenna. Diss. Basel 1885. — 38. Oertel, Allgemeine Therapie der Kreislaufsstörungen. 1891. — 39. Passet, Ueber Hämaturie und renale Hämophilie. Centralbl. f. Krankh. der Sexualorgane. V. 1894. S. 397. — 40. v. Recklinghausen, Allgemeine Pathologie des Kreislaufs und der Ernährung. 1883. — 41. Reinert, Ueber Hämophilie. Diss. Göttingen 1869. (Blutergelenk). — 42. Ritter, Das Verhältniss der temporären Hämophile der Neugeborenen zu Blutungen im späteren Alter und zur Bluterkrankheit. Prager med. Wochenschr. 1877. No. 21 und 22. — 43. Schliermann (Schönlein), De dispositione ad haemorrhagiam pernicios. heredit. I.-D. Wirceburg 1831. — 44. Schmidt, A., Zur Blutlehre. 1892. — 45. Schmidt, A., Weitere Beiträge zur Blutlehre. 1895. — 46. Schmidt, M. B. in Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse der allgemeinen pathologischen Morphologie und Physiologie. 1895. S. 98. (Fehlende Beweise für verminderte Gerinnungsfähigkeit des Blutes). — 47. Senator, Berliner klin. Wochenschr. 1891. No. 1. — 48. Simon, Recherches sur l'hémophilie. Thèse de Paris. 1874. (Bluter, welche ein Alter von 71 und 94 Jahren erreichten. — 49. Steiner, De Haemophilia. Diss. Berolin. 1842.



(Spätes Auftreten der Hämophilie im 22. Jahre bei Vater und Sohn.) — 50. Virchow, Deutsche Klinik. 1856. Heft 23. (Verfettung des Herzens, Enge und Dünnheit der Gefässe bei Hämophilie.) — 51. Wachsmuth, Die Bluterkrankheit. Nordhausen 1849. (Grosse Fruchtbarkeit der Bluterfamilien.) — 52. Wickham-Leg, Four cases of haemophily. St. Barth. Hosp. Reports. 1871. VII. — 53. Wickham-Leg, Urine in haemophily. British med. journal. 1873. Febr. 8. — 54. Wright, British med. Journal. 1893. July 29. (Verlangsamte Gerinnbarkeit des Hämophilieblutes. Morphologischer Blutbefund bei Hämophilie.) — 55. Wright, British med. Journal. 1894. I. S. 57. (Methode zur Bestimmung der Gerinnungsgeschwindigkeit des Blutes.) — 56. Wright, British med. Journal. 1894. II. (Wirkung von Calciumchlorid bei Hämophilie.) — 57. Wunderlich, Handbuch der Pathologie und Therapie. 2. Aufl. Leipzig 1856. IV. Heft. 586. — 58. Afanassiew, Archiv f. klin. Med. Bd. 35. — 59. Fusari, Centralbl. f. klin. Medicin. 1887. S. 45. — 60. Prun, Centralbl. f. klin. Medicin. 1887. S. 469.

XXIII.

Die Bakterienbefunde bei Scharlach und ihre Bedeutung für den Krankheitsprocess.

Von

Privatdocent Dr. **G. Jochmann,**

Assistenzarzt an der Kgl. medicinischen Universitätsklinik Breslau.

Seit Beginn der bakteriologischen Aera war der Scharlach mit seinen Complicationen für den klinischen Bakteriologen stets ein ausserordentlich anziehendes und mit grossem Eifer bearbeitetes Forschungsgebiet. Einmal entsprach der ungemeinen Reichhaltigkeit der vielen Neben- und Nachkrankheiten des Scharlachprocesses eine Fülle interessanter, verschiedenartiger Untersuchungsresultate; vor Allem aber galt es den Schleier zu lüften, der über der Aetiologie dieser mörderischen Krankheit liegt, und damit vielleicht einen Schritt weiter zu kommen in der erstrebten Bekämpfung dieses tückischsten aller Feinde des Kindesalters.

Es ist daher eine nicht uninteressante Aufgabe, einmal rückschauend diejenigen Daten zu überblicken, die sich auf die Bakteriologie des Scharlachs beziehen, und die bei kritischer Betrachtung als sichergestellt gelten können, und namentlich zu untersuchen, welche anatomischen Veränderungen den gefundenen Bakterien zuzuschreiben sind. Bei dieser Besprechung der Bedeutung der Bakterienbefunde für den Scharlachprocess wird es sich als nothwendig erweisen, den Streptokokken ein besonderes Interesse zuzuwenden, da dieselben beim Scharlachfieber eine wichtigere Rolle spielen als die anderen Bakterien, und da es wünschenswerth erscheint, einmal ihre Antheilnahme an den pathologischen Veränderungen des Scharlachs etwas genauer abzugrenzen.

Rachen.

Dass die starke, entzündliche Röthung der Rachenschleimhaut, die sich scharf am Pharynxeingang abzusetzen pflegt, und die Hyperplasie der lymphatischen Elemente des Rachens, die wir in den ersten Tagen der Erkrankung gewöhnlich schon vor Ausbruch des Exanthems finden, durch Streptokokken hervorgerufen ist, erscheint sehr unwahrscheinlich. Zwar betont Baginsky, dass sich auch in den Fällen, wo man noch



keine Rachenbeläge, sondern nur eine Röthung der Schleimhaut constatirt, ausnahmslos Streptokokken auf den Tonsillen finden. Aber einmal beweist das Vorhandensein von Streptokokken auf der Mandeloberfläche nicht viel, da sich auch auf normalen Tonsillen häufig Kettenkokken finden, wie das Hilpert, v. Dungern und andere nachgewiesen haben; und dann konnte Verfasser an mikroskopischen Schnittpräparaten nachweisen, dass mitunter bei Fällen, die foudroyant in den allerersten Krankheitstagen wie vergiftet zu Grunde gehen, und bei denen es noch nicht zur Bildung einer Scharlachnekrose auf den Mandeln gekommen ist, weder auf der Oberfläche, noch in der Tiefe der Tonsillen Streptokokken vorhanden sind. Auch Heubner betont in seinem Lehrbuch der Kinderheilkunde, dass es in den ersten Tagen, auch im stärkst geschwollenen Gewebe, meist nicht gelingt, im mikroskopischen Durchschnitt Mikroben aufzufinden. Aber noch ein anderer Umstand spricht gegen die Annahme, dass diese Hyperplasie des adenoiden Rachengewebes durch Streptokokkeneinwirkung hervorgerufen ist, der Umstand nämlich, dass das übrige lymphatische Gewebe, das bei allen foudroyanten, am ersten bis dritten Tage tödtlich geendeten Fällen in ganz analoger Weise wie im Rachen hyperplasirt ist, dass z. B. die submaxillaren Lymphdrüsen, die Drüsen in den Achselhöhlen und Leistenbeugen, die Mesenterialdrüsen u. s. w., dass alle diese lymphatischen und in gleicher Weise hyperplastischen Gebilde im Schnitt und bei bakteriologischer Untersuchung frei von Streptokokken gefunden werden. (Boehm, Verfasser.)

Die in den ersten Tagen der Erkrankung auftretende katarrhalische Angina, die in der Hauptsache in Schleimhautröthung und Schwellung des adenoiden Gewebes besteht, ist also aller Wahrscheinlichkeit nach nicht durch Streptokokkeneinwirkung bedingt, sondern vielmehr durch das eigentliche, noch unbekannte Scharlachcontagium.

Oft findet man ausser der Röthung der Schleimhaut und der Schwellung der Tonsillen bei dieser initialen Angina einen lockeren, breiigen, weissen Belag auf den Mandeln, der leicht abgewischt werden kann, ohne dass die Schleimhaut darunter blutet. Der Belag besteht im Wesentlichen aus Zelldetritus und Plattenepithelien. In den Lacunen sitzen häufig gelbweisse Pfröpfe, die an Mikroorganismen Staphylokokken und Streptokokken enthalten. Die Angina kann in einzelnen Fällen so heftig werden, dass die enorm geschwollenen Mandeln und die stark ödematöse Uvula den Racheneingang fast ganz verlegen. Hier mag mitunter eine Mischinfection mit Streptokokken eine Rolle spielen.

Ausserordentlich unheilvoll wird die Bedeutung der Streptokokken bei jener verderbenbringenden Affection beim Scharlach, die bald als Scharlach-Diphtheritis oder Scharlach-Diphtherie, bald als Scharlach-Diphtheroid (Heubner), bald als Scharlach-Nekrose (Henoch) bezeichnet wird. Die verschiedenartigen Bezeichnungen lassen schon gleich erkennen, dass man es hier mit einem Process zu thun hat,



der hinsichtlich seiner ätiologischen und anatomischen Verhältnisse vielfach wechselnden Anschauungen unterworfen gewesen ist.

Klinisch beginnt dieser Process in der Weise, dass gewöhnlich erst am dritten oder vierten Tage auf den geschwollenen und gerötheten Tonsillen gelbliche oder grauweisse Plaques auftreten. Auch auf der Uvula, dem weichen Gaumen und der nächsten Umgebung können derartige, grauweisse Plaques erscheinen. Diese Plaques oder Beläge sind meist von breiiger Consistenz und lassen sich selten in grösserem Zusammenhange abstreichen. In dem Bereich derselben kommt es je nach der Schwere des Processes zu mehr oder minder hochgradigen Zerstörungen des Gewebes. Der Process geht einher mit fötidem Nasenausfluss, Wundwerden der Nasenöffnungen und der Oberlippe und starker Schwellung der submaxillaren Lymphdrüsen. Makroskopisch erkennt man bei der Section, dass die Tonsillenoberflächen in mehr oder minder tiefgreifender Weise in schmutzigbraunes, unter dem Wasserstrahl flottirendes, zerfliessliches, todtes Gewebe umgewandelt sind, das mitunter auf Druck eitriges Secret entleert.

Nach Heubner besteht der Process in einer entzündlichen Abtödtung der Gewebe und geht einher mit der Bildung eines geronnenen, oft gleichzeitig hämorrhagischen Exsudates, das sich in Form von dünnen, discontinuirlichen Membranen theils auf die Schleimhautoberfläche zwischen und unter das Epithel absetzt, theils in das Gewebe der Schleimhaut und ihrer adenoiden Polsterung hineinreicht.

Es wird also der Process anatomisch als gleichwerthig den bei der eigentlichen Diphtherie auftretenden Veränderungen aufgefasst. Auch Henoch vertritt die Anschauung, es sei der gleiche Vorgang wie bei der eigentlichen Diphtherie, und betont, dass es sich hier wie dort um eine fibrinöse Infiltration mit reichlicher Zellen- und Kernwucherung in den tieferen Schleimhautschichten handelt, wodurch die Gefässe comprimirt und die Gewebstheile nekrotisch werden.

Die sogenannten Beläge, die man auf der Tonsille klinisch sieht, kennzeichnen sich nach Sörensen mikroskopisch meist als nekrotisches Schleimhautgewebe, zuweilen als mit Leukocyten infiltrirtes, mehr oder weniger verändertes Epithel, mitunter als halbpurulente Massen an der Oberfläche tieferer Substanzverluste.

Sörensen betont besonders, und ich muss ihm nach meinen Erfahrungen beistimmen, dass nur in seltenen Fällen die Membranen derb und mehr cohärent sind, wie bei der genuinen Diphtherie. Sörensen sah nur zweimal bei seinem reichhaltigen Material Membranen von solider Consistenz und gelblicher Farbe, und fand sie von mehrkernigen Leukocyten zusammengesetzt, zwischen welchen mehr oder weniger degenerirte Epithelzellen und spärliche Fibrinmassen lagen.

Man hat für die Verschiedenheit des Processes zwischen Diphtherie und Scharlach geltend gemacht, dass die Scharlach-Diphtherie keine

Neigung hat, sich auf den Larynx fortzupflanzen, dass die Schwellung der Lymphdrüsen bei Scharlach-Diphtherie viel beträchtlicher sei, dass nervöse Nachkrankheiten, vor allem Lähmungen, bei Scharlach-Diphtherie immer ausbleiben. Nach eigenen Untersuchungen glaube ich, dass schon allein der anatomische Process für sich die völlige Verschiedenheit dieser beiden Affectionen kennzeichnet. Ich schliesse mich da im Wesentlichen den Anschauungen von Eugen Fraenkel an, der den Process als eine ganz reine Gewebsmortification auffasst, im Vergleich zu dem Veränderungen entzündlicher Natur, exsudative Erscheinungen und Auftreten von Fibrin völlig in den Hintergrund treten.

„Man sieht, dass es sich um ein von der Oberfläche in die Tiefe schreitendes Absterben handelt, dem sämmtliche Gewebe gleichmässig verfallen, und dem nur die in den Wandungen dieser Organe vorhandenen elastischen Elemente einen etwas längeren Widerstand leisten. Zellige Infiltrationen sind nur an der Grenze der abgetödteten Gewebe gegen die gesunde Nachbarschaft vorhanden, sie stellen nichts anderes dar, als einen Demarcationssaum, wie wir ihn in der Nachbarschaft nekrotischer Gewebe mit grosser Regelmässigkeit antreffen. Von einer Compression der Gefässe durch diese Zellanhäufungen ist nichts zu merken, im Gegentheil sind die im Bereich dieser Zellanhäufungen vorhandenen Gefässe vielfach sogar durch strotzende Füllung mit Blut ausgezeichnet. Es liegt hier also nicht etwa eine durch mangelhafte Blutzufuhr bedingte, als ischämisch aufzufassende Nekrose vor, sondern ein Vorgang, den man kurz, um damit gleichzeitig der Aetiologie Rechnung zu tragen, als mykotische Nekrose bezeichnen kann“.

Auch ich konnte bei meinen Untersuchungen nirgends eine Fibrinbildung wie bei der echten Diphtherie beobachten, sondern nur in vereinzelten Fällen fanden sich spärliche Fibrinfäden an der Grenze von normalem und nekrotischem Gewebe. In der Mehrzahl der Fälle war das mikroskopische Bild, das sich bei der Untersuchung der nekrotischen Tonsillen darbietet, folgendes: Bei schwacher Vergrösserung erkennt man an Präparaten, die nach der Weigert'schen Bakterienfärbung gefärbt sind, folgendes: Das Tonsillenepithel ist geschwunden, und an seiner Stelle lagern in grosser Ausbreitung blau gefärbte Massen. Unterhalb dieser blauen Massen hat das Gewebe seine Kernfärbbarkeit verloren, ist nekrotisch. Solche nekrotische Partien erstrecken sich mehr oder weniger tief in die Tonsillen hinein. Bei Gebrauch der Oelimmersion stellt sich dann heraus, dass jene blauen Massen aus zahllosen Streptokokken bestehen. Sie finden sich nicht nur auf der Oberfläche der nekrotischen Partien, auch in ihrer Mitte lagern dichte Haufen davon, und mitten im Tonsillengewebe, zwischen Blut- und Lymphgefässen kann man Streptokokkenpfröpfe finden. Aber nicht nur in den Tonsillen selbst, auch im retrotonsillaren Bindegewebe und in der Muskulatur der Umgebung kann man die weitere Ausbreitung der Streptokokken beobachten und häufig Streptokokkenpfröpfe in Lymph- und Blutgefässen oder in nekrotischen Bezirken constatiren.

H. Fischer hat in einer interessanten Studie die verschiedenen bei Scharlach beobachteten Anginen in folgender Weise eingetheilt:



1. Die einfache oder katarrhalische oder folliculäre Angina. Er versteht darunter die oben beschriebene initiale Scharlach-Angina.
2. Die croupösen Formen der Angina. Davon unterscheidet Fischer drei Abarten:
   a) Die membranöse Halsbräune des Scharlach (Angine pseudomembraneuse précoce der Franzosen).
   b) Die membranös-ulceröse Halsbräune (putrid and ulcerous sorethroat der Engländer).
   c) Die croupös-brandige Form (l'angine pultacée der Franzosen).

Fischer versteht demnach unter den croupösen Formen der Scharlach-Angina dasjenige, was wir mit Scharlach-Nekrose bezeichnet haben. Eine strenge Trennung von drei verschiedenen Arten derselben halte ich nicht für geboten, da nach meiner Erfahrung alle diese Formen entweder nacheinander oder nebeneinander bei demselben Individuum auftreten können und da vor Allem der anatomische Process stets der gleiche ist: eine von der Oberfläche zur Tiefe fortschreitende durch Streptokokken bedingte Nekrose des Gewebes.

Welches ist nun die Ursache dieser nekrotisirenden Tonsillitis? Eine ausserordentlich grosse Anzahl von Untersuchern hat sich mit dieser Frage beschäftigt. Die Anschauung, dass die echte Diphtherie und die sogenannte Scharlach-Diphtherie anatomisch gleichartige Processe seien, brachte es mit sich, dass Stimmen laut wurden, welche auch eine Uebereinstimmung in der Aetiologie feststellen wollten und den Diphtheriebacillus zum Erreger der Scharlach-Diphtherie stempelten (Holzinger-Escherisch 1889, Ranke 1896).

Zahlreiche Untersuchungen lehrten jedoch, dass man fast stets Streptokokken, meist Staphylokokken und nur verhältnissmässig selten Diphtheriebacillen bei der Scharlach-Angina findet (Heubner, Kolisco und Paltauf, Würz und Bourges, Tangl, Sörensen, Williams, Sellner, Seitz, Villa, Garret und Washborn, Schabad, Uffenheimer, Charlton, Weaver[1]).

Der heute wohl allgemein anerkannte Standpunkt ist der, dass die Diphtheriebacillen bei der Scharlach-Diphtherie keinesfalls eine ätiologische Rolle spielen. In einem mässigen Procentsatz von Fällen sind sie die Erreger einer secundären, zum Scharlach hinzukommenden echten Diphtherie, die dann anatomisch häufig eine Verquickung von nekrotisirenden und echten diphtheritischen Processen darbietet und prognostisch meist eine ungünstige Complication bedeutet. Ausserdem aber finden sich in einer Reihe von Fällen bei Scharlachkranken im Rachen Diphtheriebacillen, die weder mit der Scharlachnekrose etwas zu thun haben, noch einen echten diphtheritischen Process auslösen.

Interessant ist die folgende Beobachtung von Schabad: Liess er auf einer grossen Scharlachabtheilung neu aufgenommene, Diphtheriebacillen tragende Individuen nur 24 Stunden auf der Abtheilung liegen, so erfolgte gewöhnlich keine weitere

1) Ausführlichere Literaturangaben enthält meine Habilitationsschrift.



Uebertragung auf andere Patienten. Bei längerem Aufenthalt jedoch konnte er dann bei vielen, einmal fast bei allen Kranken Diphtheriebacillen im Rachen finden, ohne dass diese freilich nun jedesmal einen echten diphtheritischen Process ausgelöst hätten. Dieser Befund ist in Parallele zu stellen mit Diphtheriebacillenbefunden auf der Schleimhaut des Rachens oder der Nase von Gesunden, besonders von Kindern (Neumann).

Wie steht es nun mit der Rolle der Streptokokken bei der Entstehung der Scharlach-Diphtherie? Seit Croocke, Fraenkel, Freudenberg, Heubner und Anderen sind eine ausserordentliche Menge von Angaben über Streptokokkenbefunde bei der Scharlach-Angina erschienen[1]). In letzter Zeit hat namentlich Baginsky über ausgedehnte, bakteriologische Tonsillenuntersuchungen berichtet. Bei 701 Fällen hat er 696 mal Streptokokken im Pharynx bakteriologisch nachweisen können, und zwar fast stets vergesellschaftet mit Diplokokken und Staphylokokken.

Die Anhänger derjenigen Theorie, die im Streptococcus den Erreger des Scharlachs sieht, machen ihn natürlich auch für die Entstehung der Scharlachnekrose verantwortlich. Bei denjenigen, welche den Streptokokken nur eine secundäre Rolle beim Scharlach einräumen, gehen die Meinungen auseinander. Die einen vertreten die Anschauung, dass die Streptokokken als Erreger der Scharlachnekrose aufzufassen sind; die anderen meinen, das hypothetische Scharlachcontagium sei die Ursache dieser Affection. Ich bin der Ansicht, dass der nekrotische Process auf den Tonsillen zweifellos durch Streptokokken hervorgerufen wird, und zwar aus folgenden Gründen: Erstens habe ich in keinem Falle von nekrotisirender Angina im Schnitt jene Massen von Streptokokkenhaufen vermisst, von denen oben gesprochen wurde. Auch Heubner betont die Constanz dieses Befundes. Trotzdem ist er der Ansicht, dass die Scharlachnekrose durch die Einwirkung des noch unbekannten Scharlachvirus selbst bei besonders empfänglichen Individuen mit schwächlicher Schleimhaut zu Stande kommt, und dass erst das todte Gewebe der Wucherung der Kettenkokken Vorschub leistet. Er begründet diese Auffassung damit, dass der Beginn des Gewebszerfalls an eine bestimmte Phase des Scharlachverlaufes, nämlich an die zweite Hälfte der ersten Woche gebunden sei, und dass Streptokokken in jedem Falle von Scharlach im Rachen vorhanden seien, Nekrose aber nicht. Demgegenüber konnte ich in einer Reihe von Fällen schon am vierten, dritten und zweimal auch am zweiten Tage Nekrosen auf den Tonsillen nachweisen. Dass Streptokokken in jedem Falle von Scharlach im Rachen vorhanden sind, Nekrosen aber nicht, beweist meines Erachtens deshalb noch nichts für die Heubner'sche Anschauung, weil ja die individuelle Widerstandsfähigkeit nicht ganz unberücksichtigt bleiben kann. Das eine Individuum hat eine schwächliche Schleimhaut, die durch die Einwirkung des Schar-

1) Ausser den bei der Besprechung der Rolle der Diphtheriebacillen erwähnten Autoren sind hier zu nennen Lenhartz, Raskin, Pearce, Gordon.



lachvirus in hohem Grade für das Eindringen und das Zerstörungswerk der Streptokokken disponirt wird; bei anderen bleibt diese Disposition eine geringere.

Gegenüber dem von Heubner ins Feld geführten Argument, dass die Scharlachstreptokokken im Thierexperiment nicht im Stande seien, Nekrose zu erzeugen, hat Baumgarten schon den Einwand gemacht, dass in der That Streptokokken Gewebsnekrose veranlassen können (centrale Impfkeratitis).'

Vor Allem aber erscheint mir wichtig der Umstand, dass man einen anatomisch völlig gleichen, durch Streptokokken bedingten Process, eine nekrotisirende Streptokokken-Tonsillitis auch bei Kindern beobachten kann, die nicht an Scharlach erkrankt sind. Ich habe zu verschiedenen Malen (dreimal) eine nekrotisirende Angina beobachten können bei Keuchhustenkindern, deren klinisches Krankheitsbild auch nicht den leisesten Scharlachverdacht hatte aufkommen lassen, und in deren Umgebung auf dem Krankensaal kein einziges Kind an Scharlach erkrankt war oder später erkrankte. Ferner finden wir nekrotische Processe im Rachen auch im Verlaufe der echten Diphtherie. Auch bei Masernkranken sind solche nekrotisirenden Streptokokken-Anginen beobachtet worden. Weiter kommen sie auch idiopathisch, ohne daneben bestehende Infectionskrankheiten vor. Am pathologischen Institut des Hamburg-Eppendorfer Krankenhauses wurden verschiedene derartige Fälle beobachtet, wie mir Prosector Dr. E. Fraenkel auf meine Anfrage freundlichst mittheilte. Aus diesen Gründen erscheint es mir unzweifelhaft, dass die Scharlachnekrose der Rachenorgane oder, wie es Heubner nennt, des Scharlach-Diphtheroids durch Streptokokken bedingt wird.

An dieser Stelle muss noch einer Anschauung von Sörensen gedacht werden, der im Uebrigen die Streptokokken für die Erreger der Scharlach-Diphtherie anspricht, der Anschauung nämlich, dass die Scharlach-Diphtherie ein specifischer scarlatinöser Symptomencomplex sei und vielleicht als anatomische Basis des Scharlachfiebers aufzufassen sei. Auch Lubarsch meinte: Wer die Scharlach-Angina als eine Streptokokkeninfection ansieht, der ist gezwungen, die ganze Krankheit als eine Streptokokkenkrankheit zu betrachten; denn sie sei ein wesentliches, nicht secundäres Symptom der Krankheit. Demgegenüber muss ich hervorheben, dass ich mehrere Male Scharlachfälle zu seciren Gelegenheit hatte, wo keinerlei nekrotisirende Processe auf den Tonsillen oder sonst am Körper vorhanden waren, und dass namentlich von den in den allerersten Tagen foudroyant zu Grunde gehenden Fällen die meisten keine nekrotisirenden Processe zeigten. Auch klinisch sieht man doch eine grosse Anzahl von Fällen, welche nur eine leichte, keineswegs aber eine nekrotisirende Angina aufweisen. Namentlich aber ist hier noch einmal daran zu erinnern, dass anatomisch und ätiologisch genau dieselbe Affection, wenn auch selten, auch bei Individuen vorkommt, die



nicht an Scharlach erkrankt sind. Specifisch ist meiner Ansicht nach nur die mit Schwellung der Tonsillen und Röthung der Rachenschleimhaut, häufig auch mit lockeren weissen Belägen einhergehende katarrhalische Angina, die Eingangs besprochen wurde. Die nekrotisirende Angina ist aufzufassen als eine ausserordentlich häufige Complication, nicht aber als ein specifisches Scharlachsymptom. Wir müssen uns vorstellen, dass beim Scharlach durch ein uns noch unbekanntes Contagium die Widerstandsfähigkeit des Organismus in ganz besonderem Maasse abgeschwächt wird, und dass so der Boden bereitet wird, auf dem dann die schon unter normalen Verhältnissen im Rachen vorkommenden Streptokokken sich besonders üppig vermehren und ihr Zerstörungswerk beginnen können.

In neuerer Zeit sind bei der Scharlach-Angina und zwar sowohl bei der katarrhalischen als bei der nekrotisirenden Form gelegentlich auch jene mit Spirillen in Symbiose lebenden fusiformen Bacillen gefunden werden, die bei der sogenannten Vincent'schen oder Plaut'schen ulcerös-membranösen Angina als Erreger angesprochen werden. Sie finden sich jedoch bei der Scharlach-Angina nur selten und in geringer Menge in Gesellschaft von Streptokokken und Staphylokokken, sodass ihnen hier nur die Rolle von Parasiten zukommt (Beitzke, Uffenheimer).

Eine ähnliche Rolle spielt in seltenen Fällen der Proteusbacillus (Kühnau).

Zunge.

Die Scharlachzunge bietet nach Bohn und Jürgensen folgende Veränderungen: Die Zunge wird von Anfang an leicht geschwollen gefunden, etwas breiter und dicker; ihre Papillen ragen verlängert und verdickt empor und sondern sich von einander ab. Während sie in der ersten Periode durchweg von der grauweissen Epithellage bekleidet ist, und nur die entblössten Ränder und die Spitze hochroth erscheinen, löst sich das Epithel mit jedem folgenden Tage immer weiter nach der Mitte zu ab. Meist gehen zuerst die Epithelien der Papillen verloren, welche nun mit ihren excoriirten Spitzen den grauen Ueberzug durchbrochen zu haben scheinen.

Die endlich völlig entblösste Zunge sieht brennend roth, trocken und glänzend wie geschunden aus, und die verdickten und durch Furchen von einander geschiedenen Papillen geben ihr ein körniges, selbst warziges Aussehen (Erdbeer- oder Himbeer-Zunge).

Es besteht wohl kein Zweifel, dass diese für Scharlach so ausserordentlich charakteristische Zungenbeschaffenheit etwas völlig Specifisches ist und durch das Scharlachvirus selbst hervorgerufen wird. Bei keiner anderen Krankheit, namentlich auch nicht bei Streptokokkenkrankheiten, wird eine derartige Zunge beobachtet.

Zuweilen kommen nekrotische Processe von genau derselben Beschaffenheit wie im Pharynx auf der Zunge vor, die dann ebenfalls durch Streptokokken bedingt sind und zu starken Zerstörungen führen können. Auch echte diphtheritische, durch den Löffler-Bacillus hervor-

gerufene, mit Bildung echter Pseudomembranen einhergehende Entzündungen konnte ich zweimal beobachten.

Ferner wird der Soorpilz zuweilen mit seinem charakteristischen Belag auf der Scharlachzunge getroffen.

Nase.

In vielen Fällen verläuft der Scharlach ohne jede Betheiligung von Seiten der Nase. Ein mässiger und bei leichtem, uncomplicirtem Scharlach zuweilen auftretender Schnupfen steht mit dem Scharlachvirus selbst in Zusammenhang.

Anders verhält es sich mit jenen im Gefolge der Rachennekrose einhergehenden Veränderungen. Durch Schwellung der Schleimhaut verlegen sich die Nasenwege; die Nase mit ihrer ganzen Umgebung schwillt an, und es stellt sich jener übelriechende, manchmal seröse oder blutig-eitrige Nasenausfluss ein, der sich aus den excoriirten Nasenlöchern über die wunde Oberlippe ergiesst, und der auf ein Uebergreifen des nekrotischen Processes auf die Nasenschleimhaut hindeutet und massenhaft Streptokokken enthält (Pearce, Laprée u. A.). Die Entzündung der Nase bleibt meist auf die Oberfläche beschränkt, und nur ganz selten kommt es zu tiefen Zerstörungen, die auf Knorpel und Knochen übergehen. Auch auf die Nebenhöhlen kann der Streptokokkenprocess übergreifen.

Ohren.

Die so ausserordentlich häufige Otitis media (Heubner sah sie in 27,4 pCt. aller Scharlachfälle) hat fast stets ihre Entstehung einer nekrotisirenden Streptokokken-Angina zu verdanken, die sich auf die Tuba Eustachii fortsetzt und meist zur Perforation des Trommelfells führt unter Bildung eines reichlichen, zuerst schmutzig-serösen, später eitrigen Ausflusses, der in Reincultur als Erreger der Entzündung Streptokokken enthält (Raskin, Pearce u. A.), mitunter vergesellschaftet mit Staphylococcus pyogenes aureus, seltener mit Pneumokokken oder Influenzabacillen. Auch den Proteusbacillus habe ich in Gesellschaft der Eitererreger dabei mitunter gefunden.

Dass diese Otitis media bei Scharlach wohl stets auf die Scharlachdiphtherie zurückzuführen ist, hat schon Heydloff 1876 deutlich ausgesprochen.

Besonders betont wurde dieser Zusammenhang auch von Burckhardt-Merian, der mit Nachdruck auf die verhängnissvolle Bedeutung der Mittelohrentzündung für das Gehör sowohl wie für das Leben der Scharlachkinder hinwies. Von 85 Fällen von Ohraffectionen nach Scharlach sah er 18, die an einem oder beiden Ohren ihr Hörvermögen eingebüsst hatten und 3 waren taubstumm geworden. Schmaltz fand im Königreich Sachsen in 42,6 pCt. der Fälle den Scharlach als Ursache der Taubstummheit.

Der Eintritt der Otitis vollzieht sich gewöhnlich im Stadium der Desquamation, oft durch Frostgefühl eingeleitet unter abendlichen Fieber-



bewegungen und Ohrenschmerzen. Danach tritt gewöhnlich ein mehr oder weniger hoher Grad von Schwerhörigkeit auf, der sich oft sehr rasch entwickelt. Ist die Perforation des Trommelfells und damit eine profuse Otorrhoe eingetreten, so schwinden meist Schmerzen und Fieber. Bemerkenswerth ist nach Burckhardt-Merian die nur selten fehlende Schwellung der Glandulae auriculares ant. et post., deren Vergrösserung häufig den übrigen Symptomen der Mittelohraffection vorausgeht. In manchen Fällen ist auch der Warzenfortsatz auf Druck schmerzhaft, ohne dass es später zu einer Entzündung zu kommen braucht.

Besonders charakteristisch für diese Streptokokken-Otitis beim Scharlach ist die Raschheit, mit der grössere Substanzverluste am Trommelfell, ja vollkommene Zerstörungen desselben auftreten.

Die Prognose ist um so ungünstiger, je länger der Process sich selbst überlassen bleibt.

Die nekrotisirende Entzündung kann sich vom Mittelohr weiter fortsetzen auf das Antrum und die Zellen des Warzenfortsatzes und Empyem des Proc. mastoideus und Nekrose des Felsenbeines herbeiführen. Durch Uebergreifen des Processes auf Sinus und Meningen kommt es bisweilen zur otogenen Sepsis und Meningitis.

In neuerer Zeit haben Gottstein, Haug, von Gaessler u. A. die Behauptung aufgestellt, die Otitis media beim Scharlach stehe nicht mit der durch Streptokokken bedingten Scharlach-Diphtherie im Zusammenhang, sondern sei eine primäre Theilerscheinung des Scharlachprocesses. Die Gründe für diese Anschauung waren folgende: In einer Anzahl von Sectionsfällen fand man (v. Gaessler) die knorpelige Tube frei von nekrotisirenden Processen, während das Mittelohr stark erkrankt war. Ferner stellt sich die Otitis oft erst zu einer Zeit ein, wo die Entzündungsprocesse im Rachen schon abgeheilt sind. Drittens findet man bei der Obduction fast stets irgend welche entzündliche Veränderungen am Ohr.

Dagegen ist zu bemerken, dass die Streptokokken die kurze Tubenstrecke doch auch zurücklegen können, ohne eine Infection hervorzurufen, auch bei den Nekrosen im Oesophagus werden grosse Strecken übersprungen. Ferner kann die Otitis doch auch anfangs nur sehr geringfügig sein, sodass sie erst zur Beobachtung kommt, wenn die Rachennekrose schon abgelaufen ist. Vor Allem aber finden wir stets im Eiter der Otitis und in dem nekrotischen Knochengewebe Streptokokken. Aus welchen Gründen einige Autoren, wie z. B. Heermann es für „unwahrscheinlich“ halten, dass diese Streptokokken Erreger des Processes sind, bleibt mir unverständlich.

Augen.

An den Lidern werden nach Groenouw Abscesse (Jackson) oder partielle Lidgangrän (Saint Martin) beschrieben. Erreger sind wohl zweifellos die Streptokokken.

Die leichte Conjunctivitis, die während des Stadium exanthematicum beobachtet wird und die in einer geringen Röthung und unbedeutenden Vermehrung des Secrets der Bindehaut besteht, hat wohl ihre Ursache in der Einwirkung des Scharlachcontagiums. Anders ist es mit der weit gefährlicheren Conjunctivitis diphtheritica, die durch Streptokokken bedingt wird.



Uhthoff konnte in einem Falle von Scharlach-Diphtherie der Conjunctiva bei einem dreijährigen Kinde eine mikroskopische Untersuchung des Augapfels vornehmen und fand Nekrose der oberflächlichen Schichten der Bindehaut und entzündliche Infiltration, starke Veränderungen der Iris und Exsudation in die vordere Augenkammer.

In dem Fall von Debierre fand sich neben einer membranösen Conjunctivitis Angina, eitrige Rhinitis und eine plegmonöse Dacryocystitis. Die Hornhaut des erkrankten linken Auges vereiterte vollständig.

In den beiden erwähnten Fällen wurden Streptokokken gefunden.

Schwere eitrige Hornhautentzündungen sind meist Folge vorausgegangener diphtheritischer Bindehautentzündungen, so z. B. auch in einem Fall von Kendall, in welchem gleichzeitig Thränensacksvereiterung bestand. Mitunter kommt es danach zur Panophthalmie. Aber auch durch Infection auf dem Blutwege kann Panophthalmie bei Streptokokken-Bakteriämie im Verlauf des Scharlachs auftreten. Ich hatte zweimal Gelegenheit, eine einseitige Panophthalmie zu beobachten und fand beide Male im Blut der Patienten Streptokokken.

Neuritis optica nach Scharlach ist selten beobachtet worden. Uhthoff fand unter 253 Fällen von Sehnerven-Entzündung in Folge von Infectionskrankheiten 3 mal eine durch Scharlach bedingte Neuritis.

Indirect führt das Scharlachgift durch die Scharlach-Nephritis zu Augenveränderungen. Eine geringe Schwellung des unteren Augenlides ist häufig im Anfang der Nierenentzündung. Die urämische Amaurose wird entsprechend dem Auftreten der Nephritis in der Regel erst in der 3.—4. Woche nach Ausbruch des Exanthems beobachtet.

Retinitis albuminurica ist nach Groenouw bei Scharlach selten.

Andere Retinalveränderungen, die auf Streptokokken zurückzuführen sind, sind die Blutungen und die sogenannten Roth'schen Flecke, die bei Ueberschwemmung des Blutes mit Streptokokken auf der Netzhaut beobachtet werden. Die Roth'schen Flecke sind grauweisse Stellen der Netzhaut, die nach Litten als in der Nervenfaserschicht gelegene, schnell entstandene und schnell gerinnende Lymphexsudate anzusprechen sind. Die Netzhautblutungen, wie sie auch bei anderen septischen Processen so häufig beobachtet werden, treten nach Lenhartz meist in Gestalt rother Punkte von verschiedenster Grösse und Zahl auf und stellen anatomisch entweder durch eine Anfüllung der Netzhautcapillaren mit Streptokokken bedingte oder eine rein toxische Retinitis haemorrhagica dar.

Larynx.

Der im Rachen sich abspielende nekrotisirende Process kann sich auch auf die Umgebung weiter verbreiten. Er kann zur Perforation des weichen Gaumens oder Ulcerationen der Umgebung führen. W. Goodall berichtet über 16 selbst beobachtete Fälle von Perforation des weichen Gaumens. Im Larynx kommt es zuweilen durch Uebergreifen desselben Processes zu Infiltrationen, entzündlichen Schwellungen, Ulcerationen, gelegentlich auch, wenn die Schwellung zu hochgradig wird, zu Glottis-



ödem. Für diese Processe sind ausschliesslich Streptokokken verantwortlich zu machen.

Dass echte diphtheritische Processe mit Bildung von Pseudomembranen, verursacht durch Löffler'sche Bacillen, nicht selten vorkommen, ist schon oben erwähnt worden.

Trachea; Lunge.

Die Trachea wird nur selten der Sitz nekrotischer Processe. Dort, wo eines Glottisödemes wegen oder wegen complicirender Larynxdiphtherie eine Tracheotomie nothwendig wurde, localisirt sich manchmal ein nekrotischer Process, der zur Zerstörung der Schleimhaut und der Knorpelringe führt. In zwei Fällen sah ich diesen Process übergreifen auf die Arteria anonyma und dadurch den Tod durch Verblutung des Kindes bedingen.

Sehr selten ist die durch Streptokokken hervorgerufene croupöse Entzündung der Trachea bei septischem Scharlach.

Pospischil beschreibt einen derartigen Streptokokkencroup bei einem zweijährigen Scharlachkinde. Auf den aus der Trachealmembran angelegten Serumagarplatten wuchsen reichlich Streptokokken, keine Diphtheriebacillen.

Die Lunge wird häufig im Verlaufe des Scharlachs der Sitz lobulärer, pneumonischer Processe, die anatomisch keinen Unterschied von anderen Lobulärpneumonien bieten und meist durch Streptokokken, mitunter in Vergesellschaftung mit Pneumokokken und Staphylokokken, hervorgerufen sind; auch durch Pneumokokken allein verursachte Lobulärpneumonien sind nicht selten. Im Verlaufe der Scharlachnephritis tritt häufig eine croupöse Pneumokokkenpneumonie auf (Sörensen).

Nicht selten werden auch Influenzabacillen als Erreger von lobulär-pneumonischen Processen im Verlaufe des Scharlachs gefunden. Verfasser konnte in mehreren Fällen Influenzabacillen in Reincultur aus lobulärpneumonischen Herden von Scharlachkindern züchten. Jehle berichtet von einem ausserordentiich grossen Procentsatz von Influenzabacillen-Befunden von bronchopneumonischen Erkrankungen im Verlaufe des Scharlachs.

Auch Diphtheriebacillen konnte Verfasser aus einem bronchopneumonischen Herde eines gleichzeitig an echter Diphtherie und Scharlach erkrankten Kindes neben Streptokokken in grosser Menge züchten.

Dass Tuberkelbacillen gelegentlich bei einem durch den Scharlach geschwächten Organismus ein schweres Zerstörungswerk in den Lungen beginnen können, bedarf kaum der Erwähnung.

Ein bei septischem Scharlach nicht seltener Befund sind multiple kleine Lungenabscesse, die durch Streptokokken hervorgerufen werden. Auch kommt es gelegentlich zu Lungengangrän, wobei man neben Streptokokken ein Gewirr von Stäbchen findet, welche meist im Culturverfahren nicht zu züchten sind.



Pleura.

Die Veränderungen, die sich auf der Pleura abspielen, stehen zum Theil anatomisch wie ätiologisch in Beziehung zu der gleichzeitigen Lungenerkrankung. Die Mehrzahl der Pleuraaffectionen tritt jedoch primär, ohne vorangehende Lungenerkrankungen auf. Nach Fürbringer tritt in etwa 5 pCt. eine Pleuritis exsudativa auf. Nach übereinstimmender Ansicht der meisten Beobachter sind die exsudativen Pleuritiden meist eitriger Natur; Henoch betont, dass sie fast immer eitrig seien, jedoch werden auch seröse, meist einseitige Ergüsse, besonders auch bei uncomplicirten Scharlachfällen nicht selten beobachtet (Litten). Bei meinen Untersuchungen habe ich in eitrigen Pleuritisfällen immer Streptokokken im Eiter gefunden. Seröse Exsudate sind entweder steril oder enthalten Streptokokken oder Pneumokokken.

Gehirn und Rückenmark.

Anatomisch nachweisbare Schädigungen von Gehirn und Rückenmark, die auf eine directe Einwirkung des Scharlachgiftes zurückzuführen sind, sind nur wenig bekannt, da meningitische Erscheinungen als unmittelbare Folge schwerer Scharlachinfection ausserordentlich selten sind. Die in einzelnen Fällen beobachtete Hyperämie des Gehirns und der Pia ist allem Anschein nach auf Rechnung des Scharlachcontagiums zu schreiben. Auch jene Veränderungen gehören hierher, die Pässler bei zwei kräftigen Mädchen (18 und 21 Jahre alt) nachweisen konnte, die am sechsten Tage des Scharlachs verstorben waren.

Bei der einen Patientin war neben heftigsten Kopfschmerzen, Sopor, Delirien vom dritten Tage an hochgradige Nackenstarre aufgetreten. Neben subpialen Blutungen fanden sich überall in der Pia zerstreut Rundzellenanhäufungen. Sie waren ganz besonders häufig und dicht in der Umgebung der Gefässchen, welche sich mit den weichen Hirnhäuten in die Furchen der Hirnrinde einsenken.

Etwas häufiger kommen durch die Einwirkung septischer Bakterien bedingte Processe zur Beobachtung. Abgesehen von den schon oben erwähnten vom Ohr ausgehenden eitrigen Processen sind noch Eiterherde zu erwähnen, die auf metastatischen Wege ins Gehirn gelangt sind und dann in der Regel durch Streptokokken bedingt sind.

Eine Meningitis wie die durch Pässler beschriebene ist nur sehr selten beobachtet. Ueber eine Anzahl von derartigen Beobachtungen berichtete Reimer 1876. Henoch erinnert sich keines solchen Falles. Aber auch die eitrige auf dem Blutwege entstandene Meningitis im Verlaufe einer Scharlachsepsis wird verhältnissmässig selten gesehen. Es hat das offenbar seinen Grund darin, dass die Streptokokkensepsis aus noch unbekannten Gründen überhaupt nicht häufig zur eitrigen Meningitis führt. Viel häufiger kommt es bei einer Ueberschwemmung des Blutes mit Pneumokokken zur eitrigen Hirnhautentzündung (Nauwerck, Lenhartz). Ich konnte einmal einen Scharlachfall beobachten, bei dem im



Laufe der Erkrankung die Symptome einer Meningitis auftraten und nach viele Wochen langem Siechthum zum Tode führten. Es fand sich bei der Autopsie eine tuberculöse Meningitis.

Nach Henoch sind auch embolische Vorgänge in den Hirnarterien infolge von Endocarditis scarlatinosa mit nachfolgender Hemiplegie mitunter beobachtet worden. Es wird dann in solchen Fällen meist eine septische, durch Streptokokken bedingte Endocarditis gewesen sein.

Auch das Rückenmark ist beim Scharlach nur selten der Sitz hervorstechender Veränderungen. Nach Leyden soll die Meningitis cerebrospinalis in manchen Scharlachepidemien verhältnissmässig häufig vorkommen. Ueber Befunde von Meningokokken ist mir nichts bekannt; dagegen ist zu wiederholten Malen der Streptococcus pyogenes aus Cerebrospinalflüssigkeit gezüchtet worden. So berichtet Baginsky über zwei derartige Fälle und ebenso Moser (zwei Fälle). Slavyk fand einmal die Lumbalflüssigkeit steril, während im Blute Streptokokken vorhanden waren.

Verdauungstractus.

Veränderungen, die wohl auf das eigentliche Scharlachvirus zurückzuführen sind, beschreibt Jürgensen, der in seinen tödtlich verlaufenden Fällen von 26—59stündiger Dauer eine intensiv geröthete und etwas excoriirte Speiseröhre mit Schwellung der Schleimhaut fand und im Darm eine Schwellung der folliculären Drüsen.

Die Schwellung der lymphatischen Elemente ist im Darm oft die einzige durch das Scharlachvirus hervorgerufene Veränderung, die man bei der Section findet. Aber auch zweifellos durch Streptokokken hervorgerufene Veränderungen sind im Verdauungstractus zu constatiren.

E. Fränkel fand in der Magenschleimhaut eines einem Scharlachrecidiv erlegenen fünfjährigen Mädchens mohnkorngrosse Herde, von denen die einen glatte, die anderen eine mehr rauhe Oberfläche zeigten. Die Schleimhaut an den erkrankten Stellen zeigte sich bei der mikroskopischen Untersuchung als vollkommen erhalten. Ihre mattgraue Färbung verdankte sie einer auf die obersten Abschnitte beschränkten gleichzeitigen Infiltration des interglandulären Gewebes. Gleichzeitig gelang in einem dieser Herde der Nachweis eines Streptokokkenschwarmes. Muscularis mucosae normal. In der ödematösen Submucosa zahlreiche, Streptokokken beherbergende Lymphgefässe.

Die Streptokokken gelangen nach Fraenkel zunächst in die obersten Schleimhautschichten des Magens, hier zu einer kleinzelligen Infiltration führend, und von da in die Lymphbahnen der Magenwand, um sich in dieser lebhaft zu vermehren und unter Thrombosirung derselben zur ödematösen Durchtränkung, speciell der Submucosa Veranlassung zu geben.

An einem anderen Falle konnte Fraenkel nachweisen, dass die von Streptokokken occupirten, obersten Schleimhautlagen absterben, und dass es durch Weiterverbreitung der Kokken zu einer Mortification des Gewebes kommt bis in die Muscularis hinein, sodass sich hochgradige,



flächenhaft verbreitete Schleimhautnekrosen bilden. Auch Henoch und Litten haben ähnliche Veränderungen gesehen.

Auch Crooke scheint schon 1885 denselben Process beobachtet zu haben. Seine Beschreibung ähnelt so dem ersten Fraenkel'schen Falle, dass die Annahme nicht unberechtigt ist, Crooke hat dieselben Verhältnisse vor sich gehabt, nur dass ihm der Streptokokkennachweis nicht gelungen.

Ganz analoge, durch Streptokokken bedingte Veränderungen fand Fraenkel am Oesophagus. Es waren nekrotisirende Processe, welche die Schleimhaut des ganzen Oesophagus mit Ausnahme einer Stelle am Ringknorpel befallen hatten. Es handelte sich auch hier um eine ganz reine Gewebsmortification, welche als directer Effect der in die Saftspalten des Oesophagus eingewanderten Streptokokken anzusehen war. Ich hatte ebenfalls Gelegenheit, zwei solcher Fälle zu sehen.

Die Chancen der Heilbarkeit solcher tiefer Speiseröhrennekrose sind nach E. Fraenkel nur minimale. Dass jedoch die Möglichkeit eines am Ende doch noch günstigen Ausganges besteht, beweist folgender Fall von F. Ehrlich:

Ein fünfjähriger Knabe machte vor zwei Jahren Scarlatina mit tiefgreifender Nekrose des Magens durch. Seitdem erbricht er fast alles, was er isst, unmittelbar nach dem Schlucken. Die Sondirung ergab eine völlige undurchgängige Stenose 18—20 cm unterhalb der Schneidezähne. Nach Anlegung einer Magenfistel konnte mit dem Oesophagoskop die Stenose als ein feiner, 2 mm langer Spalt gesehen werden. Durch langsames Dilatiren vom Mund aus gelang die Erweiterung und der Knabe wurde geheilt.

Als anatomische Grundlage der bei foudroyant verlaufenden Fällen schon in den allerersten Tagen auftretenden Durchfälle, die wohl zweifellos durch eine Toxinwirkung des Scharlachgiftes zu Stande kommen, hat Litten starkes Oedem der Darmschleimhaut und einmal Dickdarmkatarrh mit leichter folliculärer Verschwärung gesehen. Ich konnte bei derartigen Fällen bei der Section in der Hauptsache nur eine hochgradige Schwellung der Payer'schen Plaques und der übrigen follikulären Elemente constatiren.

Sehr wahrscheinlich durch Streptokokken bedingt sind die dysenterischen Processe, die Litten beschreibt, und die mit eitrig blutigem Stuhl einhergehen, wobei man anatomisch Diphtheritis mit Geschwürsbildung häufiger im Dickdarm als im Dünndarm vorfindet.

Der Streptokokkenbefund im Darminhalt ist bei Scharlach, wie ich mich überzeugen konnte, ein sehr häufiger, was ja nicht Wunder nimmt, da fortwährend grosse Mengen davon verschluckt werden.

Das Peritoneum ist nur selten der Sitz von Entzündungen beim Scharlach. Eitrige Peritonitis wird, wo sie auftritt, meist durch Streptokokken veranlasst, mitunter auch durch Pneumokokken.

Lymphbahnen.

Das Scharlachgift selbst ruft in den Lymphdrüsen des Körpers überall jene schon oben besprochene Hyperplasie der lymphatischen



Elemente hervor, die man besonders rein in Fällen beobachten kann, die schon am ersten oder zweiten Tage zu Grunde gehen, wo also noch keine Secundärinfection hinzugetreten ist. Die Drüsen werden dabei, wie schon erwähnt, stets als steril befunden.

Besonders hervorzuheben ist die Drüsenschwellung, die wir bei der initialen katarrhalischen Scharlachangina an den oberflächlichen und tiefen Halslymphdrüsen finden. Sie geht mit stärkerer Druckempfindlichkeit einher, erreicht aber selten einen grösseren Umfang und geht bald wieder zurück. Bedingt ist sie durch die noch unbekannte Scharlachnoxe.

Wir sahen bereits, dass die nekrotisirenden Entzündungsprocesse des Rachens auf den verschiedensten Wegen sich in die Umgebung ausbreiten können. Zwei der gefährlichsten Wege aber sind noch unbesprochen, die Lymph- und Blutbahnen. Den Weg, den die Streptokokken nehmen, kann man im mikroskopischen Bilde deutlich verfolgen. Man findet dort, wo die Oberfläche der Tonsillen nekrotisch geworden ist, sehr häufig im retrotonsillären Bindegewebe und in der Musculatur in entzündlich veränderter Umgebung Blut- und Lymphgefässe, die mit Streptokokken geradezu ausgestopft sind.

Gelangen die Streptokokken direct durch Uebertreten in eine Vene aus der nekrotischen Tonsille in die Blutbahn, so wandelt sich das Bild in das einer allgemeinen Sepsis mit ihren mannigfachen Erscheinungen. Meist jedoch gelangen die Streptokokken erst auf dem Lymphwege in die benachbarten Lymphdrüsen am Hals und Unterkiefer, die in Folge dessen stark anschwellen und zum Theil abscediren oder nekrotisch werden. Im letzteren Falle bilden sie häufig mit dem entzündlich veränderten Bindegewebe der Umgebung zusammen brettharte Infiltrationen. Schneidet man in dieselben ein, so findet man statt des Eiters ein derbes, speckiges infiltrirtes Gewebe, das wenig fötides, streptokokkenhaltiges Serum enthält. Auch der Eiter der abscedirenden Drüsen enthält in Reincultur Streptokokken.

Sehr eingehend hat sich Fischer mit den verschiedenen Erscheinungsformen des Halsbubo im Verlauf des Scharlach beschäftigt. Er unterscheidet folgende Arten:

1. Bubo simplex.
2. Bubo phlegmonosus.
3. Bubo pestilentialis, septischer Halsbubo.
4. Retropharyngealer septischer Halsbubo.

1. Der Bubo simplex hat seinen Sitz am Unterkieferwinkel meist nur auf einer Seite.

2. Der Bubo phlegmonosus stellt sich dar als eine Phlegmone im subcutanen Bindegewebe.

3. Bei dem septischen Halsbubo, dem Bubo pestilentialis unterscheidet Fischer drei Stadien:

a) Im ersten Stadium, das vom 1.—3. Tag dauert und als „Stadium der bretthharten Infiltration“ bezeichnet wird, treten die am Kieferwinkel oder im oberen Halsdreieck gelegenen, stark geschwollenen Drüsen zu einer höckerigen, elastischen und ausserordentlich druckempfindlichen Geschwulst zusammen, die meist von



Anfang an in der Tiefe fixirt ist und meist auf einer Seite stärker entwickelt ist als auf der anderen. Schon 24 Stunden nach dem Eintritt füllt der Tumor die hinter dem Kieferwinkel gelegene Grube völlig aus und dehnt sich nach oben bis über die Parotis, nach vorn bis über die Glandula submaxillaris, nach unten bis zum Kehlkopfe aus. Dabei ist die Hautbedeckung meist blass, mitunter ödematös, glänzend und besonders am Rande der Geschwulst in Folge von Blutaustritten bronzefarbig colorirt. Die Kopfbewegung ist durch die grosse Ausdehnung des Infiltrationsgebietes und durch die Schmerzhaftigkeit behindert.

Schneidet man in diesem Stadium auf die bretthafte Infiltration ein, so kommt man durch die ödematöse, blutleere Haut und das sulzig-gelatinös durchtränkte, livid geröthete und blutig infiltrirte Bindegewebe auf die höckerige Geschwulst, die durch einen Haufen stark geschwollener, unter sich durch purulente infiltrirte Massen verbundener, auf der Gefässscheide fixirter Lymphdrüsen gebildet wird. Die Schnittfläche dieser Drüsen zeigt ein trübes, theils fleckig geröthetes, theils gelblich-weiss marmorirtes, hämorrhagisch durchtränktes Gefüge und ist markig weich. An der Messerklinge bleibt ein milchig-fettiger Saft aus runden, meist verfetteten Zellen, Detritusmassen und zahlreichen Kokken. Das Halsbindegewebe, die Gefäss- und Muskelscheiden sind sulzig purulent und sanguinolent infiltrirt. Mikroskopisch zeigt sich im Bindegewebe kleinzellige Infiltration und Ausstopfung der Lymphräume durch Kokken.

b) In der zweiten Phase, dem Stadium des jauchig-eitrigen Zerfalls der Drüsen und des Bindegewebes (3.—6. Tag) breitet sich die bretthafte Infiltration auch auf die andere Seite aus. Als Ausdruck einer Compression von Nervenstämmen können mancherlei Symptome, wie Ohrenschmerzen, Schwäche im Arme der kranken Seite, Pupillendifferenz u. s. w. auftreten. Das Allgemeinbefinden der Kinder ist ein trostloses. Wird jetzt incidirt, so eröffnet man eine mit stinkender, dünner Jauche gefüllte Höhle, die von der Schädelbasis bis zur Clavicula reicht und in der man die zu einem braunen Brei erweichten Drüsen, nekrotische Bindegewebsfetzen, bröckeliges Muskelgewebe u. s. w. findet.

c) Das letzte Stadium, die Phase des pulpösen Brandes (6.—9. Tag) bekommt man nur selten zu sehen, da die Kranken meist schon vorher gestorben sind. Der Tumor bläht sich durch Fäulnissgase beträchtlich auf, sodass er bei Berührung knistert. Auf seiner Hautbedeckung bilden sich dunkelschwarze, confluirende Flecke. Incidirt man, so eröffnet man eine Brandhöhle, die mit stinkendem Brei, dem Ueberrest der zerstörten Gewebe, angefüllt ist. Die grossen Gefässe liegen frei.

4. Der acute, retropharyngeale Bubo ist nach Fischer ein seltenes Ereigniss bei Scharlach und kommt meist erst bei der Obduction zur Beobachtung.

Mitunter kommt es durch Destruction des Gewebes zur Arrosion von Gefässen, wodurch der Tod des Individuums an Verblutung erfolgen kann. Fischer stellt eine grosse Anzahl von Fällen zusammen, in denen auf solche Weise die Perforation von grossen Halsgefässen, sowohl arteriellen wie venösen, zum Tode führte. Durch Senkung des Abscesseiters kann es bisweilen zur purulenten Mediastinitis und sogar zur Infection des Pleurasackes kommen (Henoch). Durch Fortkriechen des phlegmonösen Processes nach oben zu gegen den Zungengrund erfolgt in seltenen Fällen ein Durchbruch des Eiters in die Mundhöhle. Auch in den Pharynx und in den Oesophagus kann der Eiter durchbrechen.

Sind die Streptokokken auf dem Umwege über das Lymphgefässsystem oder durch directes Einbrechen in eine Vene in die Blutbahn gelangt, so können sie hier vermittelst unserer vervollkommneten Unter-



suchungsmethoden intra vitam sowohl wie post mortem nachgewiesen werden.

Blutbefunde an der Leiche.

Seitdem Löffler 1884 gelegentlich seiner klassischen Untersuchungen über die Diphtherie auch einen Scharlachfall erwähnte, wo er im Blut und in den inneren Organen Streptokokken nachwies, hat es an ähnlichen, mehr oder weniger einwandsfreien Mittheilungen über postmortale Streptokokken-Blutbefunde nicht gefehlt[1]).

Ueber ein grösseres Material berichten aus neuerer Zeit Arbeiten von Baginski und Sommerfeld, Slavyk, Moser und vom Verfasser. Baginski fand in 42 Fällen constant im Herzblut an Scharlach Verstorbener sowie in den inneren Organen und dem Knochenmark einen Streptococcus, der sich in nichts von dem eitererregenden Streptococcus unterschied. Er zog daraus den Schluss, dass die Streptokokken in allen Scharlachfällen constant vorhanden sind.

Moser fand in 99 Fällen 63 mal Streptokokken im Leichenblut.

Verfasser hat bei 70 Scharlachleichen 50 mal Streptokokken gefunden, die sich in keiner Weise von dem Streptococcus pyogenes unterschieden. Die Methode der Untersuchung war die von Lenhartz in seinen „Septischen Erkrankungen" näher ausgeführte.

Nach Entfernung des Brustbeines und möglichst steril vorgenommenem Aufschneiden des Herzbeutels wurde eine Stelle des rechten Herzens mit glühendem Messer abgesengt und dann vermittelst einer sterilen Glasspritze 3—4 ccm Blut aus dem Herzen entnommen. Das Blut wurde dann stets auf 4—5 Röhrchen flüssig gemachten und auf 45° C. gehaltenen Agars vertheilt, und dann die Agar-Blutmischung auf ebenso viele Petrischalen ausgegossen.

Bei der Betrachtung der bakteriellen Blutbefunde, die an der Leiche erhoben wurden, ist hervorzuheben, dass, wie Verfasser an vielen Beispielen beweisen konnte, im Leichenblute eine beträchtliche Vermehrung der in die Blutbahn gelangten Keime stattfindet. Dafür spricht schon der Umstand, dass man fast stets die Streptokokken im Leichenblute in ganz enormer Menge antrifft, oft so, dass z. B. in einem Tropfen auf der Platte bereits unzählige Colonien wachsen, während man intra vitam meist nur wenig Keime antrifft. Man kann das Anwachsen der Keime im Leichenblut auch auf die Weise constatiren, dass man zu verschiedenen Zeiten nach dem Tode gleiche Blutmengen zur Aussaat bringt, wonach eine stete Vermehrung gefunden wird. Eiselsberg hat bereits auf dieses Phänomen aufmerksam gemacht.

Ein postmortales Eindringen der Streptokokken von irgend welchen im Körper befindlichen Streptokokkendepots aus, etwa so wie die Bacillen des malignen Oedems im Kaninchenkörper post mortem ins Blut wandern, scheint nach Experimenten, die ich an Kaninchen machte, nicht stattzu-

1) Heubner u. Bahrdt, Fraenkel u. Freudenberg, Lenhartz, Babes, Canon, Marie Raskin, Brunner, Pearce, Gordon, Czaykowski.





finden, ist ja auch wegen der mangelnden Bewegungsfähigkeit der Streptokokken nicht zu erwarten.

Ein Kaninchen wurde durch Schlag ins Genick getödtet und ihm $^1/_2$ Stunde nach Sistiren der Herzthätigkeit $^1/_4$ ccm einer Streptokokkenaufschwemmung ins Tonsillengewebe eingespritzt. Das Thier kam dann 24 Stunden in den Brütschrank bei 37°. Im steril entnommenen Herzblut fanden sich massenhaft anaerobe Stäbchen, aber keine Streptokokken.

Bei einem zweiten Thier wurde in die Muskulatur des Beines $^1/_2$ ccm Streptokokkenaufschwemmung post mortem eingespritzt. Dasselbe wurde dann ebenfalls 24 Stunden bei 37° im Brütschrank gehalten. Blut und Organe enthielten keine Streptokokken.

Wurde jedoch bei einem Kaninchen $^1/_2$ Stunde post mortem eine kleine Menge Streptokokkenaufschwemmung, $^1/_2$ ccm in eine oberflächliche Ohrvene eingespritzt und das Thier dann 24 Stunden im Brütschrank gehalten, so waren in dem aus dem Herzen entnommenen Blut neben anaeroben Stäbchen massenhaft Streptokokken nachzuweisen. Diesen Befund hatte ich an sechs verschiedenen Thieren.

Dagegen ist in manchen Fällen ein agonales Eindringen der Streptokokken in die Blutbahn sehr wahrscheinlich, das dann erfolgt, wenn die baktericiden Kräfte des Körpers erlahmen. Wir müssen eine derartige, erst kurz vor dem Tode erfolgende Einschwemmung von Streptokokken ins Blut annehmen, weil z. B. in den Nieren in ausserordentlich vielen Fällen Streptokokken bakteriologisch durch das Culturverfahren nachgewiesen werden können, ohne dass sich im Schnitt anatomische Veränderungen finden, die auf eine intravitale Thätigkeit der Streptokokken hinweisen. Die Kokken sind also eingeschwemmt worden, haben aber keine Zeit mehr gehabt, reactive Entzündungserscheinungen hervorzuzurufen, da bald nach ihrem Uebertritt ins Blut der Tod des Kranken erfolgte.

Aus dem häufigen, positiven Streptokokkenbefund im Blut der Scharlachleichen ist also noch nicht ohne Weiteres ihre Bedeutung für den lebenden Organismus ersichtlich; man muss sich hüten, den Werth postmortaler Blutuntersuchungen zu überschätzen. Andererseits gewinnen die negativen Untersuchungsresultate — exacte Untersuchungsmethoden vorausgesetzt — eine um so grössere Bedeutung, als wir sagen können: Ein negativer, etwa 24 Stunden nach dem Tode erhobener Blutbefund beweist fast mit absoluter Sicherheit, dass der Organismus kurz vor dem Tode keine Streptokokken im Blute hatte, da in Folge des Anwachsens der Keimzahl nach dem Tode der Nachweis ungemein erleichtert wird.

Die meisten, aber keineswegs alle Kinder — das ist im Gegensatz zu Baginsky mit Bestimmtheit hervorzuheben — sterben an einer Ueberschwemmung des Blutes mit Streptokokken. Verfasser sah unter 70 Fällen 16 mit negativen, postmortalen Streptokokkenblutbefunden. Von grosser Bedeutung, wie wir später noch sehen werden, ist der Umstand, dass unter diesen 16 Fällen 6 foudroyant verlaufende waren, die innerhalb der ersten Tage an den Zeichen schwerster Vergiftung und Herzschwäche zu Grunde gingen. Aber es gab auch solche Fälle, wo



man nach dem klinischen Bilde einen Streptokokkenblutbefund hätte erwarten müssen, und die trotzdem steriles Blut post mortem aufwiesen, Fälle mit Lymphdrüsenvereiterungen, Otitiden, ja sogar mit ausgeprägter, nekrotisirender Tonsillitis, die doch sonst die hauptsächlichste Eintrittspforte der Streptokokken in die Blutbahn darzustellen pflegt. Solche Fälle sind also nicht an einer Ueberschwemmung des Blutes mit Streptokokken, an einer Bakteriämie, sondern an einer Toxinämie zu Grunde gegangen; sie sind in Parallele zu setzen mit jenen Fällen von Puerperalsepsis, wo trotz exacter Untersuchungen keine pathogenen Erreger im Blute gefunden werden.

Blutbefunde intra vitam.

Von grösserer Bedeutung als die postmortalen Streptokokkenblutbefunde sind für die Beurtheilung der Rolle der Streptokokken beim Scharlach zweifellos die intravitalen Blutuntersuchungsresultate. Bis in die neuere Zeit freilich gestattete die bakteriologische Blutuntersuchung wegen des Mangels einwandsfreier und einheitlicher Untersuchungsmethoden wenig Schlüsse allgemeinerer Natur. Erst seitdem wir in der von Canon, Sittmann, Stern, Lenhartz empfohlenen Venenpunction, die am besten mit der Luer'schen Glasspritze ausgeführt wird, eine ausgezeichnete Methode gewonnen haben, und vor Allem, seitdem wir uns gewöhnt haben, grössere Mengen, also etwa 10—20 ccm, zur Anssaat zu bringen, sind gute Resultate erzielt worden, aus denen wir auch für die Beurtheilung des Scharlachprocesses mancherlei Aufschlüsse erhalten.

Die bis zu Beginn des neuen Jahrhunderts vorhandenen Angaben über die bakteriologischen Untersuchungen an lebenden Scharlachkranken sind aus den genannten Gründen ohne grössere Bedeutung[1]).

Ausgedehntere Untersuchungen mit einwandsfreier Methodik machte Verfasser, der ein Material von 161 Scharlachfällen zur Verfügung hatte. Er konnte bei diesen aus allen Krankheitsstadien stammenden 161 Fällen 25 Mal Streptokokken nachweisen, und zwar den Streptococcus pyogenes, der sich in keiner Weise von dem Eitererreger unterschied. Niemals werden Streptokokken am ersten oder zweiten Erkrankungstage intra vitam gefunden; erst vom dritten Tage an treten sie auf. Verhältnissmässig häufig erfolgt das Eintreten von Streptokokken in die Blutbahn in der zweiten Hälfte der ersten Woche.

Das klinische Bild, das die Kinder darboten, die während des Lebens Streptokokken im Blute hatten, war das einer malignen, mit Eiterung einhergehenden Scharlacherkrankung, ohne dass besondere etwa plötzlich eintretende Merkmale das Einschwemmen der Streptokokken in die Blutbahn anzeigten.

1) Klein, d'Espine u. Marignak, Mery, Lemoine, Seitz, Hlava, Slavyk, Baginsky.



Es fand sich meist eine Angina necroticans, eitriger Nasenausfluss, stark geschwollene, zuweilen erweichte submaxillare Lymphdrüsen bis zu Hühnereigrösse, oder häufig starre, brettharte Infiltrationen der Submaxillargegend. Der Weg, den die Streptokokken ins Blut genommen hatten, war also schon klinisch meist zu erkennen: erst eine Tonsillitis necroticans, von der aus die Lymphwege der Umgebung inficirt wurden, und von dort aus eine Ueberschwemmung des Blutes mit den pathogenen Keimen. Hervorzuheben ist der Umstand, dass man auch in vielen Fällen, wo ähnlich schwere Complicationen vorhanden sind, Halsdrüsenvereiterungen und dergleichen, wo man also Streptokokken erwarten könnte, keine Streptokokken in der Blutbahn antrifft. Es entspricht diese Beobachtung dem oben erwähnten postmortalen Blutbefunde.

Die Eigenwärme der Kinder mit positivem Streptokokkenbefund betrug durchschnittlich 39° bis 40° C. Abendtemperatur und ca. 1° niedrigere Morgentemperatur. Der Puls war meist frequent und klein.

Mit der Stärke oder dem Vorhandensein des Exanthems steht der Streptokokkenblutbefund in gar keinem Zusammenhang. In acht Fällen fand sich ein Exanthem von verschiedener Intensität, zuweilen etwas livid verfärbt, auf Herzschwäche hindeutend, in den übrigen Fällen war das Exanthem geschwunden und Schuppung eingetreten.

In den sogenannten foudroyanten Fällen, bei denen die Kinder in somnolentem Zustande, mit kühlen Extremitäten bei hohem Fieber, livid verfärbtem Exanthem und jagendem, kaum fühlbarem Pulse daliegen, dunkele Röthung in Pharynx und auf den geschwollenen Tonsillen, und nach 30 bis 40 stündiger Erkrankung wie vergiftet zu Grunde gehen, in diesen Fällen, wo also meist noch keine nekrotisirende Angina und erhebliche Drüsenschwellungen aufgetreten sind, enthält das Blut keine Streptokokken. Controlirt und bestätigt wurde diese Thatsache durch die postmortalen Blutbefunde, die ebenfalls in foudroyanten Fällen stets negativ waren.

Bezüglich der Prognose ist zu bemerken, dass alle Fälle mit einer Ausnahme letal endeten, wenn sich während des Lebens Streptokokken im Blute fanden. Ich schloss daraus, dass die Blutuntersuchung bei Scharlach eine wichtige prognostische Bedeutung besitzt, indem der positive Streptokokkenbefund eine nahezu letale Prognose giebt; um so sicherer kann man die Prognose letal stellen, je mehr Streptokokken im Blute gefunden werden. Ob diese üble prognostische Bedeutung des positiven Streptokokkenblutbefundes, die ich bei meinen Untersuchungen während einer ausserordentlich schweren Epidemie constatirte, nun auch ganz allgemeine Geltung beanspruchen kann, müssen Untersuchungen bei verschiedenen Epidemien lehren. Als Beiträge für die Beurtheilung dieser Frage sind die Ergebnisse von Hectoen interessant, auf die ich gleich zurückkommen werde.

Während meiner Beobachtungen konnte man annehmen, dass ein Kind,

bei dem Streptokokken im Blute gefunden wurden, noch ein bis zwei Tage zu leben hatte. Es ergab sich, dass von 43 Fällen, die während der letzten zwei Lebenstage untersucht wurden, 22 Fälle Streptokokken beherbergten. Es hatten also von den im Verlaufe des Scharlachs zu Grunde gegangenen Fällen ungefähr die Hälfte kurz vor dem Tode Streptokokken im Blut.

Die Menge der während des Lebens gefundenen Streptokokken war meist eine geringe im Vergleich zu der im Leichenblut gefundenen. Die Gesammtzahl der Colonien schwankte zwischen 1 bis 600.

Ob sich die in die Blutbahn eingedrungenen Streptokokken im Blute vermehren, kann mit Sicherheit nicht entschieden werden. Jedenfalls kann man in vielen Fällen bei mehrmals wiederholten Untersuchungen ein deutliches Anwachsen der Keimzahl beobachten.

Eine Arbeit, die ebenfalls über ein grösseres Untersuchungsmaterial berichtet, ist die von Hectoen. Dieselbe weicht in ihren Resultaten in einigen Punkten von den meinigen ab und muss deshalb kurz besprochen werden. Die Technik, deren sich Hectoen bediente, erscheint nach Art der Blutentnahme und Menge des ausgesäten Blutes einwandsfrei.

Hectoen bediente sich ebenfalls einer Glasspritze mit Platin-Iridiumnadel zur Blutgewinnung und entnahm das Blut einer Vene in der Ellenbeuge. Er brachte für gewöhnlich 0,5—1,0 ccm auf zwei oder mehrere Kölbchen mit 100 oder 150 ccm Nährflüssigkeit (Glycerin-Bouillon, Ascites-Bouillon, Glukose-Bouillon, Milch). Nach 48 Stunden Bebrütung derselben wurden dann von der Nährflüssigkeit aus Kulturen auf feste Nährböden angelegt.

Ich habe diese Art der Aussaat auf grössere Mengen flüssigen Nährmaterials ebenfalls in einer Anzahl von Fällen angewandt, um event. eine Verdünnung bactericider Stoffe zu erzielen, habe aber diese Methode wieder verlassen, da eine Besserung der Resultate nicht ersichtlich war, und nach meiner Ansicht durch diese doppelte Uebertragung die Fehlerquellen vermehrt werden, und da vor Allem die Aussaat auf Agar den Vortheil bietet, die Streptokokkencolonien zählen und sie von anderen Bakteriencolonien ohne Weiteres differenciren zu können.

Hectoen fand bei 100 Fällen 12 Mal Streptokokken im Blute, die, wie er angiebt, alle mit einer Ausnahme mit dem Streptococcus longus identisch waren. Ausserordentlich auffallend sind nun die Angaben Hectoen's über die klinischen Erscheinungen der Fälle, welche positiven Streptokokkenbefund zeigten. Er führt zwar an, dass eine relativ grosse Zahl (8) ziemlich schwer verlaufen; aber 4 Fälle waren von ausgesprochen mildem Verlaufe, und gestorben ist nicht ein einziger von den Fällen mit positivem Streptokokkenblutbefund.

Im Allgemeinen gesprochen, ist ja die Prognose der Streptokokkenbakteriämie keine absolut ungünstige. So sah Lenhartz z. B. von 17 Kranken mit positivem Streptokokkenblutbefund 3 zur Heilung kommen. Ferner konnte er von 20 Puerperalkranken 5 als geheilt entlassen. Auch Bertelsmann berichtet über ähnliche Ergebnisse. Aber ein derartig günstiger Verlauf der Streptokokkenbakteriämie, wie dies Hectoen anführt, dürfte doch wohl ausserordentlich selten sein. Um so merkwürdiger

musste mir dieser Befund erscheinen, als, wie ich oben anführte, von 25 bei uns beobachteten Fällen mit positivem Streptokokkenblutbefund nur ein einziges Kind am Leben blieb. Wollte man diese sich widersprechenden Befunde in Einklang bringen, so müsste man annehmen, dass die ausserordentliche Schwere der Scharlachepidemie, während deren meine Untersuchungen angestellt wurden, ganz besonders schädigend auf den Körper der Patienten einwirkte, so dass ihre Widerstandsfähigkeit auf ein Minimum gesunken war. Vielleicht dass bei Epidemien leichteren Charakters der Organismus des Scharlachkranken den ins Blut eingedrungenen Streptokokken kräftigeren Widerstand zu leisten vermag. Ich muss jedoch gleich hinzufügen, dass nach meiner Ueberzeugung bei leichten Scharlachepidemien nur selten eine Ueberschwemmung des Blutes mit Streptokokken erfolgt, weil auch die Scharlachnekrose, die gewöhnliche Eintrittspforte der Streptokokken, bei leichteren Fällen viel seltener aufzutreten pflegt. Die Befunde Hectoen's bieten aber noch in einer anderen Hinsicht etwas sehr Ungewöhnliches und stimmen zum Skepticismus.

Er berichtet von zwei Fällen, in denen er am 2. Tage, und von einem Falle, bei dem er am 1. Tage Streptokokken im Blute gefunden habe, und hebt hervor, dass zwei von seinen Fällen aus den ersten Tagen mit Streptokokkenblutbefunden völlig frei von Complicationen waren. Derartige Fälle habe ich bei meinen Untersuchungen nie beobachten können; stets waren nekrotische Anginen, Otitiden, erweichte Halsdrüsen oder dergleichen vorhanden. Betrachten wir die oben genannten zwei Fälle Hectoen's ohne Complicationen etwas genauer.

Hectoen findet bei dem einen derselben im Blut einen mit einer schleimigen Kapsel versehenen Streptococcus, der auf Löffler'schem Serum rostfarbene Colonien hervorbringt. Seine pathogene Wirkung wurde nicht geprüft. Nach dieser Beschreibung können wir wohl mit Sicherheit annehmen, dass es sich hier nicht um einen Streptococcus pyogenes gehandelt hat.

Der zweite Fall ist besonders merkwürdig deshalb, weil er am ersten Erkrankungstage positiven Streptokokkenblutbefund gehabt haben soll. Die Aussaaten auf Bouillon blieben steril. Der positive Streptokokkenbefund wurde auf folgende Weise erhoben: 1 ccm Blut wurde mit 9 ccm Ascitesflüssigkeit vermischt, 45 Minuten auf 55° C. erhitzt und in einen Collodiumsack gethan. Nach 24 Stunden kam der Collodiumsack in die Bauchhöhle eines Kaninchens, wo er einen Monat lang verblieb. Nach dieser Zeit wurden dann in diesem Collodiumsack Streptokokken mit sehr geringer Virulenz gefunden, die atypische und irreguläre Formen zeigten.

Solche Fälle können meines Erachtens bei kritischer Betrachtung nicht ohne Weiteres als einwandsfrei angesehen werden. Nach meinen Untersuchungen hat ein Scharlachfall, der frei ist von Complicationen, wozu ich auch die nekrotisirende Angina rechne, niemals Streptokokken im Blute. Gerade in den ersten Tagen, auf der Höhe des Fiebers und Exanthems, findet man deshalb keine Streptokokken. Bei 23 Kindern, die ich am 1. und 2. Erkrankungstage untersuchte, fand ich völlig steriles Blut. Bestätigt wurde die Richtigkeit meiner Untersuchungsergebnisse durch Möller, der im Altonaer Krankenhause bei postmortalen Untersuchungen unter 17 Fällen 11 Mal Streptokokken im Blut fand und bei



den während der ersten 2 Tage verstorbenen Fällen niemals Streptokokken nachwies.

Die Bedeutung der Streptokokkenblutbefunde für die Pathogenese des Scharlachs soll im letzten Capitel genauer besprochen werden.

Gegenüber der Allgemeininfection des Blutes mit Streptokokken tritt bei Scharlach die mit anderen Bakterien sehr in den Hintergrund. Es soll jedoch nicht unerwähnt bleiben, dass auch andere Mikroorganismen im lebenden Blute beim Scharlachfieber angetroffen werden können. Slavyk fand postmortal 4 Mal Pneumokokken, und zwar stets bei Kindern mit postpneumonischen Empyemen. Ich konnte in zwei Fällen Pneumokokken im Blute nachweisen bei Kindern, die an Pneumonia crouposa erkrankt waren. Mitunter sind die Streptokokken mit Staphylokokken vergesellschaftet (Verfasser, Slavyk).

Hectoen konnte in zwei tödtlich endenden Fällen, die mit eitriger Otitis und Lymphadenitis einhergingen, den Staphylococcus pyogenes aureus allein, ohne Streptokokken im Blute während des Lebens nachweisen. Zweimal fand er Typhusbacillen bei Scharlachfällen, die mit Typhus abdominalis complicirt waren. Die beiden Fälle waren noch dadurch interessant, dass hier die Blutuntersuchung positiv ausfiel, noch ehe die Widal'sche Reaction positiv war. Verfasser konnte einmal bei einem malignen Scharlachfalle Paratyphusbacillen im Blute neben Streptokokken nachweisen. Der Ausgangspunkt der Secundärinfection mit Paratyphusbacillen war in diesem Falle vermuthlich ein diphtheritischer Process am linken Nierenbecken.

Jehle hat bei 48 Fällen von Scharlachfieber angeblich 22mal Influenzabacillen im Blute nachgewiesen; als Ausgangspunkt sprach er die Tonsillen an. Die Fälle hatten eine hohe Mortalität. Weder ich noch Hectoen konnten jemals im Blute Influenzabacillen bei Scharlach nachweisen, sodass wohl anzunehmen ist, dass ganz besondere Umstände den auffallend hohen Procentsatz Jehle's an Influenzabakteriämie herbeiführten.

Sind die pathogenen Mikroorganismen oder ihre Stoffwechselproducte erst einmal ins Blut gelangt, so können sie natürlich überall im Körper verschleppt werden und in mannigfaltigster Weise ihre Wirksamkeit entfalten. Bald führen sie zu Abscessen in den Muskeln (Smith), bald im subcutanen Gewebe (Trousseau), bald in den inneren Organen; besonders bevorzugt sind die serösen Häute und die Gelenke.

Gelenke.

Gelenkentzündungen werden nicht selten beim Scharlach angetroffen, und zwar in zwei verschiedenen Formen, die ätiologisch scharf zu trennen sind; einmal die eitrige, septische Gelenkentzündung und dann der sogenannte Scharlachrheumatismus, oder nach Henoch die Synovitis scarlatinosa. Letztere tritt nach Jürgensen meist nach Beginn der



zweiten bis zu dem der dritten Woche auf und befällt am häufigsten die Handwurzelgelenke und die Fingergelenke, und von den grossen Gelenken das Knie, und ist von 3—4tägiger Dauer. Schmerz ist stets, Schwellung bisweilen vorhanden. Nach Heubner tritt der Scharlachrheumatismus in 6—8 pCt. der Erkrankungen auf und geht mit ganz ähnlichen Erscheinungen wie der acute Gelenkrheumatismus einher, so auch mit Endocarditis.

Gelegentliche Punktionen von den dabei auftretenden Gelenkergüssen haben stets bakteriologisch ein negatives Resultat gehabt. Das Blut ist in solchen Fällen, wie ich selbst zweimal Gelegenheit hatte zu beobachten, steril, während man, wie ich gleich hinzufügen will, in den Fällen, wo es sich um eitrige Gelenkentzündung handelt, stets Streptokokken im lebenden Blute findet.

Die eitrigen Gelenkentzündungen, die meist sehr deletär wirken, sind stets septischer Natur. Sie finden sich nach Hesselbarth bei 5 pCt. aller an Scharlach Gestorbenen. Die Gelenke sind dabei während des Lebens geschwollen, sehr schmerzhaft, ihre Bedeckung ödematös, und bei der Autopsie findet sich in den Gelenkhöhlen ein Erguss von rahmigem, grünlichgelbem Eiter, der massenhaft Streptokokken in Reinkultur enthält (Löffler, Heubner und Bahrdt, Verfasser u. A.). Die Synovialmembran ist stark getrübt. Zuweilen kommt es vor, dass in der Umgebung der eitrigen Gelenke periarticuläre Abscesse entstehen, die ihre Entstehung einem Durchbruch des Eiters aus den Gelenken verdanken. Im Blut finden sich in solchen Fällen stets Streptokokken.

Die Entstehung der eitrigen Gelenkentzündung aus der gewöhnlichen Synovitis scarlatinosa, ein Zusammenhang, den Henoch als mögliches, wenn auch seltenes Vorkommniss hinstellt, möchte ich ablehnen. In solchen Fällen ist eben der ursprüngliche seröse Erguss auch schon durch Streptokokken bedingt gewesen und hat sich dann später getrübt. Derartige streptokokkenhaltige, seröse Ergüsse hat Smith und Sturge beobachtet. Jedenfalls handelt es sich hier um Entzündungen der Gelenke durch Streptokokken auf dem Blutwege, also um septische Processe.

Herz.

Bei beiden Arten der Gelenkerkrankungen, die wir oben besprochen haben, kommen auch endocarditische Processe vor, die sich in ihrer Aetiologie dementsprechend verhalten.

Die gutartigen, klinisch nachweisbaren Endocarditiden, die also analog der Synovitis serosa bedingt sind durch das Scharlachvirus, und die im Gefolge derselben oder allein auftreten können, sind meist vorübergehender Natur, können aber ganz ähnlich wie die Endocarditis beim acuten Gelenkrheumatismus auch zu Herzfehlern führen. So berichtet Heubner über einen Fall von Mitralinsufficienz, den er dadurch entstanden sah.



Anatomisch konnte Romberg in einer mässigen Anzahl von Fällen aus den ersten Krankheitstagen geringfügige Wandendocarditiden nachweisen in Gestalt kleiner Rundzelleninfiltrationen, die zweifellos durch das Scharlachvirus, nicht durch Secundärinfection bedingt waren; ein Uebergreifen auf die Klappen beobachtete er nie.

Die septische Endocarditis bei Scharlach ist verhältnissmässig selten. Rein klinisch wird sie jetzt, wo wir bessere Blutuntersuchungsmethoden haben, schon dadurch von der oben beschriebenen Endocarditis zu unterscheiden sein, dass die Erreger im Blute nachweisbar sind. In der Regel wird es sich naturgemäss um Streptokokkenendocarditis handeln. Leh (1896) hat unter 1500 Fällen nur einmal einen Fall von Streptokokkenendocarditis beobachtet. Aus dem Blute des lebenden Patienten wurde der Streptococcus pyogenes isolirt, ebenso post mortem aus den Vegetationen der befallenen Mitralklappen.

Henoch beschreibt ebenfalls einen Fall von solcher septischen Endocarditis.

Die wichtigsten Myocarderkrankungen erfolgen ebenfalls einmal durch das Scharlachvirus und dann durch septische Infection.

Ueber die durch das Scharlachvirus selbst hervorgerufenen Affectionen des Herzfleisches verdanken wir E. Romberg die sorgfältigsten Untersuchungen. Er fand bei acht uncomplicirten Scharlachfällen siebenmal neben parenchymatöser Degeneration des Herzfleisches (albuminoide Körnung, Verfettung, wachsartige Degeneration) vor, allem interstitielle Processe, die sich durch Infiltration des Herzmuskels mit kleinen einkernigen Rundzellen kennzeichneten. Die interstitielle Myocarditis fand sich in ihren Anfängen schon am vierten Tage; sie kann schon um diese Zeit in schweren Fällen zu einer bedeutenden Herzerweiterung führen. Meist kommt es nach Romberg erst später, am Anfang der zweiten Woche zur Ausbildung einer klinisch hervortretenden Herzschwäche, Beschleunigung des Pulses nach anfänglicher Verlangsamung.

Bei der septischen Erkrankung des Herzmuskels kommt es zu ausgedehnten Verfettungen, Hämorrhagien und zur Abscessbildung im Herzfleisch. Die Abscesse enthalten in der Regel Streptokokken.

Ganz ähnliche Fälle wie das Myocard bietet das Pericard. Das Scharlachvirus selbst macht nur geringfügige Veränderungen am Pericard. Romberg fand kleinzellige Infiltration an der Grenze des Myocards, die makroskopisch sich nur selten durch Trübung der Serosa und Fibrinauflagerungen kundgiebt. Schwere Pericarditis ist selten, und wohl immer durch septische Bakterien hervorgerufen. Sie kann seröser, fibrinöser und eitriger Natur sein. Meist finden sich im Exsudate Streptokokken (Heubner und Bahrdt). Einmal sah ich eine eitrige Pneumokokkenpericarditis bei einem Falle, der gleichzeitig an croupöser Pneumonie erkrankt war.



Knochenmark.

Zum ersten Male hat Baginsky über Streptokokkenbefunde im Knochenmark berichtet. Er berührt jedoch nur die Röhrenknochen und geht nicht auf die anatomischen Veränderungen ein.

E. Fraenkel untersuchte genauer in 10 Fällen das Knochenmark der Wirbel und Rippen an Scharlach verstorbener Kinder und fand sechsmal Streptokokken, dreimal vergesellschaftet mit Staphylococcus pyogenes aureus, einmal nur Staphylococcus pyogenes aureus bei einem schon am zweiten Tage verstorbenen Kinde und einmal steriles Mark. Im Mark der Wirbel fand er meist mehr Streptokokken als in dem der Rippen. Histologisch fand Fraenkel bei einem Fall (zwei andere zeigten keine Veränderungen) neben vereinzelten, durch das Mark zerstreuten Rundzellenanhäufungen zahlreiche, kleinste Streptokokkenherde, theils intravasculär, theils frei im Gewebe, und in der unmittelbaren Umgebung derselben Zellnekrosen von geringer Ausdehnung.

Ich habe in 16 Fällen das Wirbelmark von Scharlachleichen einer bakteriologischen Untersuchung unterzogen und 14 mal Streptokokken, und zwar meist in beträchtlicher Menge gefunden; zweimal mit Staphylococcus pyogenes aureus zusammen. Eine Congruenz der Befunde von Bakterien im Blut und Knochenmark hinsichtlich der Menge besteht nicht. Es können im Blut viel und im Knochenmark wenig vorhanden sein und umgekehrt. Die Knochenmarkbefunde entsprechen jedoch den gleichzeitig erhobenen Blutbefunden insofern, als jedes Mal Streptokokken im Knochenmark gefunden werden, wo auch das Blut Streptokokken enthält, und ferner insofern, als da, wo Streptokokken und Staphylokokken zusammen constatirt werden, dieses Zusammentreffen auch im Blute sich findet. Zwei Fälle, die am vierten Tage gestorben waren und steriles Knochenmark aufwiesen, hatten bei meinen Untersuchungen dementsprechend auch steriles Blut.

Dass die Bakterienbefunde im Knochenmark nicht etwa die Folge einer postmortalen Invasion oder agonalen Einschwemmung von Bakterien sind, geht daraus hervor, dass man im mikroskopischen Schnitt Veränderungen findet, die auf eine intravitale Thätigkeit der Streptokokken hinweisen.

Milz.

Eine ähnliche Congruenz der Bakterienbefunde wie zwischen Knochenmark und Blut besteht auch zwischen Milz und Blut. So fand Verfasser in allen Fällen, wo das Leichenblut steril gefunden wurde, auch das Milzparenchym steril, während in 45 Fällen, wo sich im Blut Streptokokken fanden, 43 mal auch die Milz Streptokokken enthielt. Auch mit den Knochenmarkbefunden selbst stimmten die Milzbefunde dementsprechend völlig überein. Z. B. wenn Streptokokken mit Staphylokokken



vergesellschaftet im Knochenmark waren, so fanden sich solche auch in der Milz.

Die bei der Section von Scharlachleichen meist beobachtete Vergrösserung der Milz kann sowohl als eine reine Folge der Scharlachinfection vorkommen, wie auch als Folgeerscheinung der septischen Infection. Dass das reine Scharlachgift allein eine Hyperplasie der Milz wie überhaupt aller lymphatischen Apparate hervorzurufen im Stande ist, dafür sind beweisend jene Fälle, die in den ersten Tagen der Scharlacherkrankung an Scarlatina fulminans foudroyant zu Grunde gehen, und die nach den Untersuchungen von Böhm, Slavyk und Verfasser völlig sterile Organe aufweisen.

Die bei septischer Infection der Scharlachkranken bestehende starke Vergrösserung der Milz findet ihr Analogon in der Beschaffenheit der Milz bei anderen septischen Erkrankungen. Es kommt bei der septischen Scharlachmilz zur Infarctbildung, Eiterherden und Nekrosen.

Sörensen fand in der septischen Scharlachmilz Veränderungen, welche alle Uebergänge vom grossen, weissen Infarct bis zu kleinen, nur durch eine Farbennuance von der Umgebung verschiedenen Herden aufweisen. Das Gewebe in den Infarcten war meist kaum tingirbar, nekrotisch und enthielt massenhaft in zierlichen Ketten angeordnete Streptokokken. Häufig zeigten sich die Infarcte durch einen Wall von Zellen vom umgebenden Milzgewebe getrennt.

Mitunter findet man in der geschwollenen, septischen Scharlachmilz mikroskopisch scheinbar frei im Gewebe liegende Häufchen von Streptokokken, in deren nächster Umgebung die Zellen ihre Kernfärbbarkeit verloren haben. Aber auch Streptokokkenthromben innerhalb von Capillaren werden beobachtet. So fand Sörensen bei sieben untersuchten Milzen fünfmal derartige Thromben. Verfasser hat dieselben ebenfalls oft nachgewiesen.

Hinzuzufügen ist, dass auch in der Milz ebenso wie in den Nieren häufig Streptokokken durch das Culturverfahren nachgewiesen werden, ohne dass entzündliche Reactionserscheinungen, Nekrosen oder dergleichen auftreten, dass also auch hier zuweilen eine agonale Einschwemmung der Streptokokken ins Blut wahrscheinlich gemacht wird.

Leber.

Besondere, für Scharlach charakteristische Veränderungen kommen in der Leber nicht vor. Trübungen, Schwellungen, parenchymatöse Degeneration werden hier wie bei anderen Infectionskrankheiten beobachtet. E. Wagner beschreibt lymphatische Neubildungen in der Leber, die er bei einem schon nach 40 Stunden tödtlich endenden Scharlachfalle fand, die also wohl sicher durch das reine Scharlachvirus bedingt waren. Crooke sah ähnliche Gebilde sowohl an reinen, wie an complicirten Fällen.



Die Bakterienbefunde an der Leber entsprechen im Wesentlichen denen des Blutes. Sörensen fand unter 10 Fällen 5mal Streptokokken in Thromben.

Niere.

Wichtiger aber als die Bakterienbefunde an Leber, Milz und Knochenmark sind diejenigen in den Nieren. Bei der Betrachtung der anatomischen Veränderungen an den Scharlachnieren unterscheidet man gewöhnlich die Veränderungen, die in der ersten und zweiten Woche auftreten, und die sich klinisch zum Theil überhaupt nicht, zum Theil durch schnell vorübergehende Albuminurie kennzeichnen, und ferner die Veränderungen der eigentlichen Scharlachnephritis, die meist im Beginn der dritten Woche, durchschnittlich etwa am 19. Tage aufzutreten pflegen. Wir werden später sehen, dass diese Eintheilung der Veränderungen nach der ersten, zweiten und dritten Woche zwar aus äusseren Gründen practisch sein mag, aber zum Verständniss der ätiologischen Verhältnisse der Veränderungen keineswegs beiträgt, ja im Gegentheil nur Verwirrung angerichtet hat.

Wenn wir kurz den Wandel der Erscheinungen andeuten sollen, der in der Beurtheilung der Nierenveränderungen beim Scharlach vor sich gegangen ist, so sind zuerst die drei Nephritisformen Friedländer's zu erwähnen.

Die erste Form stammt aus der ersten Woche der Scharlacherkrankung und entspricht etwa der initialen Albuminurie. Sie kennzeichnet sich makroskopisch durch Hyperämie, mikroskopisch durch leichte Trübung, Schwellung und Proliferation der Epithelien in den Tubuli contorti. Die Glomeruli sind normal. In den gewundenen und ab und zu in den geraden Kanälchen finden sich hyaline und körnige Cylinder, oft auch nur lose Epithelzellen und Rundzellen.

Die zweite Form wird als grosse, schlaffe, hämorrhagische Niere bezeichnet. Die Nieren sind dabei vergrössert, schlaff, Zeichnung der Rinde verwischt, Farbe der Rinde grauroth, Glomeruli nicht zu sehen, dagegen meist eine grosse Zahl von theils punktförmigen Hämorrhagien, theils grösseren, hämorrhagischen Infiltrationen. Mikroskopisch zeigt sich eine hochgradige Leukocyteninfiltration des Gewebes, aber keine Vergrösserung der Glomeruli und nur geringe Epithelveränderungen. Diese Form wird von Friedländer scharf getrennt von der eigentlichen, echten Scharlachnephritis und als interstitielle septische Nephritis aufgefasst.

Die dritte Form ist die Glomerulonephritis, die nach Friedländer als die eigentliche Scharlachnephritis aufzufassen ist. Die Nieren sind von gewöhnlicher Blutfülle oder selbst hyperämisch von derber Consistenz, an die Stauungsniere erinnernd. Während aber bei den Stauungsnieren die Glomeruli als blutrothe Scheiben auf der Schnittfläche der Rinde imponiren, constatirt man hier bei näherer Betrachtung der Rinde, deren normale Zeichnung gut erhalten ist, dass die Glomeruli vollständig blutleer als graue Körner über die Schnittfläche der Rindensubstanz prominiren.

Mikroskopisch zeigen sich nur die Glomeruli erkrankt. Sie sind blutleer, die Zahl der Kerne ist vermehrt, die Schlingen in solide, wurstförmige Massen umgewandelt, deren Wandung und Inhalt kaum zu unterscheiden sind. Das Kapselepithel zeigt als Regel nur geringe Verdickung, zuweilen erhebliche Proliferation. Gleichzeitig mit diesen Veränderungen der Glomeruli werden häufig leichte Rundzellen-



infiltrationen in den Interstitien der Umgebung der Gefässe gefunden, zuweilen auch stellenweise Verfettung der Epithelien der Harnkanälchen.

Friedländer stimmt im Wesentlichen mit Klebs überein, der 1868 ein ähnliches Bild der Scharlachnephritis entwarf, der aber die Glomerulonephritis als einzige bei der Nephritis scarlatinosa der dritten Woche auftretende Veränderung hinstellt, während doch Friedländer auch von Veränderungen in den Interstitien und Epitheldegeneration an den Tubuli contorti spricht.

Auch bei den von Langhans untersuchten Fällen der dritten Form Friedländer's waren häufig Veränderungen am Epithel und in den Interstitien in der Umgebung der Glomeruli vorhanden. Die Glomeruli selbst zeigten stets ausgesprochene Veränderungen, besonders an den Capillaren, Schwellung der Epithelien und mässige Desquamation des Kapselepithels.

Das Wichtigste bei der Scharlachniere war bei den genannten Autoren die Glomerulitis und dabei wieder die Unwegsamkeit der Knäuelgefässe, die durch einen enormen Kernreichthum an den Glomerulis bedingt war, vermuthlich hervorgerufen durch eine Proliferation des Capillarendothels.

Im Gegensatz dazu erklärt E. Wagner, dass er überhaupt reine Klebs'sche Glomerulonephritis bei Scharlach nie gesehen habe. Am häufigsten, meint er, wird die grosse, weisse Bright'sche Niere gefunden, bald mit verschiedenen Hämorrhagien und bald ohne diese. Das Mikroskop zeigt in vielen Fällen eine grosse Vielgestaltigkeit der Veränderungen an Glomerulis, Harncanälchen und Stroma.

Crooke hingegen legte wieder das Hauptgewicht auf die Glomerulonephritis. Während jedoch Friedländer streng zwischen den Nierenveränderungen in den ersten Scharlachwochen und der eigentlichen Scharlachnephritis, der Glomerulonephritis unterschied, kam Crooke bei seinen Untersuchungsn zu dem Resultat, dass schon in dem frühen Stadium des Fiebers die Veränderungen angedeutet seien, aus denen gelegentlich die schwere Nephritis der dritten Woche sich entwickelt, dass also alle bei Scharlach vorkommenden Nephritisformen ein einheitlicher Process seien. Er fand bei den in der ersten Woche verstorbenen Fällen eine Kernvermehrung in den Glomerulis, eine Verdickung der Bowman'schen Kapsel, Schwellung und Wucherung des Kapselepithels, und die Arterien der Rinde zeigten Vermehrung der Muskel- und Endothelkerne. Das Epithel der gewundenen Harncanälchen war geschwollen, trübe und oft in Wucherung. Interstitielle Veränderungen wurden nur selten in dieser Periode beobachtet. An Fällen, die am 3. bis 68. Tage gestorben waren, fand er vorherrschend eine Glomerulonephritis und daneben häufige, parenchymatöse Veränderungen. Auch interstitielle Processe waren vorhanden, aber meist beschränkt auf die intertubulären Capillaren. Aussergewöhnlich und von anderen Autoren nicht in dem Maasse beobachtet war die Glomerulitis, die Crooke schon in der ersten Woche gefunden hat. Auch die anderen Veränderungen waren bedeutender, als sie Friedländer und die anderen Untersucher in diesem Stadium beschrieben.

Sörensen konnte im Gegensatz zu Crooke und in Uebereinstimmung mit den anderen Autoren an 7 Fällen in der ersten Scharlachwoche nur sehr geringfügige Veränderungen an den Nieren beobachten. Dagegen fand er in der zweiten Woche mehrere Male Glomerulitis und daneben mehr oder weniger ausgeprägte parenchymatöse und interstitielle Processe. Wenn nun Sörensen sich auf Grund dieser Resultate der Ansicht von Crooke anschliesst, dass die später auftretenden Nierenveränderungen bei der Nephritis scarlatinosa schon früher angedeutet sind, und dass die verschiedenen Formen der Nierenentzündung bei Scharlach ein einheitlicher Process sind, so ist nicht recht ersichtlich, wie er zu solcher Anschauung gelangt, da Crooke eben gerade Werth legt auf die in der ersten Woche, in dem frühen Stadium des Fiebers auftretenden Veränderungen, welche Sörensen nicht beobachtet hat.



Bezüglich der Veränderungen der Nephritis scarlatinosa bei Fällen aus der dritten Woche constatirt Sörensen, dass in einzelnen Fällen hauptsächlich die Gefässknäuel inficirt sind, wobei die sonst vorhandenen Abnormitäten, Leukocyten und hämorrhagische Cylinder in den Harncanälchen als Folge der Glomerulitis aufzufassen sind. In anderen Fällen seien auch die intertubulären Capillaren betheiligt (Anhäufungen von Leukocyten in und um die kranken Gefässe).

Sörensen fasst den Process so auf, dass zuerst die Glomeruli erkranken, demnächst auch Veränderungen anderer Gefässe auftreten und dann eine diffuse, interstitielle Nephritis zu Stande kommt, zum Theil mit ausgesprochenen Veränderungen der Epithelien. Er hält die Aufstellung von principiell verschiedenen Formen des Nierenleidens für unberechtigt.

Im Gegensatz dazu trennt Heubner die scarlatinöse Nephritis von der septischen, bei Scharlach vorkommenden Nephritis ab, die derjenigen gleicht, wie sie auch bei anderen septischen Erkrankungen vorkommt. Auch er betont jedoch besonders die Glomerulusveränderungen bei der Scharlachnephritis, die Verdickung und den Kernreichthum der Capillarschlingen, aus denen dann eine Blutung erfolgt, die den Kapselraum erfüllt und sich auch in die benachbarten Harncanälchen ergiesst, wo dann das Epithel zum Theil seine Kernfärbbarkeit verliert oder fettig degenerirt. Vermittelst der von Henle zuerst benutzten Zerklüftungsmethode (bei der man das Bindegewebe der Niere durch verdünnte Salzsäure zur Auflösung bringt und Fragmente isolirt, bei denen das Epithel noch gut erhalten ist) konnte er in einem Falle nachweisen, dass die entzündlichen, nekrotischen Veränderungen der Harncanälchen, besonders an den Tubuli contorti erster Ordnung, dicht nach ihrem Abgang von den Glomerulis auftreten. Der absteigende Schleifenschenkel erweist sich als der unversehrtere Theil des Harncanälchensystems. Die Sammelröhren werden durch massenhafte, hyaline Cylinder ausgestopft. Seiner Ansicht nach geht die Scharlachnephritis im Gegensatz z. B. zu der Diphtherienephritis vom Gefässbaum aus, und zwar von den Glomerulis, die zuerst an einer schweren, hämorrhagischen, nekrotisirenden Entzündung erkranken. Die Veränderungen an den Harncanälchen sind dann als Folge davon aufzufassen.

Baginsky und Stamm wiederum sind der Ansicht, man dürfe weder behaupten, dass die Scharlachnephritis interstitieller, noch parenchymatöser Natur sei. Bald treten die interstitiellen, bald die Glomerulusveränderungen mehr in den Vordergrund. Eine für den Scharlach specifische Glomerulonephritis bestehe nicht. Sie fanden bei den in der ersten Woche des Scharlachs verstorbenen Kindern neben einer Hyperämie der Niere wesentlich eine ausgedehnte Infiltration mit Rundzellen, welche nur in seltenen Fällen von mehr oder weniger hochgradigen, regressiven Veränderungen begleitet war, und einen besonders auffallenden Kernreichthum der Knäuel.

Bevor ich zu diesen so ausserordentlich differenten Anschauungen Stellung nehme, will ich zunächst die ätiologischen Verhältnisse, die bei der Entzündung der Nieren beim Scharlach eine Rolle spielen, etwas näher beleuchten und untersuchen, ob man vielleicht auf diesem Wege etwas zur Klärung der verschiedenartigen Ansichten und Befunde beitragen kann.

Friedländer, der ja scharf zwischen septischer und eigentlicher Scharlachnephritis unterschied, nahm für letztere dementsprechend das noch unbekannte Scharlachcontagium als Ursache an. Crooke fand in den Nieren häufig Kokken, ohne ihnen eine besondere Bedeutung für die Aetiologie beizumessen. Sörensen fand in der Niere Thromben von Kokken.



Eine Uebereinstimmung zwischen dem Grade der anatomischen Nierenveränderungen und dem Vorkommen von Bakterien war nicht vorhanden. In einzelnen der wenig veränderten Nieren wurden Thromben gefunden; in einigen der am stärksten veränderten Nieren konnten keine nachgewiesen werden.

Babes machte auf Grund seiner häufigen Streptokokkenbefunde bei bakteriologischen Untersuchungen des Nierenparenchymabstriches diese für die Aetiologie der Nephritis verantwortlich.

Baginsky, der ja die Streptokokken als Erreger des Scharlachs auffasst, sieht in ihnen natürlich auch die Erreger der verschiedenen Nierenveränderungen.

Meine eigenen Untersuchungen waren speciell darauf gerichtet, einmal den Keimgehalt der Nieren in den verschiedenen Stadien zu studiren und dann durch mikroskopische Untersuchungen etwaige Bakterienansammlungen aufzufinden und ihre Beziehungen zu den pathologischen Veränderungen festzustellen.

Die in der ersten und zweiten Scharlachwoche auftretenden Nierenveränderungen sind nach meinen Befunden, abgesehen von septischen Fällen, nicht durch Streptokokken hervorgerufen; denn sie sind einmal unabhängig von einer localen, in der Niere entfalteten Wirksamkeit der Streptokokken, und zweitens auch aller Wahrscheinlichkeit nach nicht etwa durch Fernwirkung, z. B. durch Streptokokken, die auf den Tonsillen sitzen, bedingt. Untersucht man nämlich die Nieren aus der ersten und zweiten Scharlachwoche bakteriologisch mittels des Kulturverfahrens, so fällt zuerst das ausserordentlich häufige Vorkommen der Streptokokken im Parenchymabstrich auf, das scheinbar im Gegensatze steht zu dem makroskopisch ganz normalen Befund der Nieren. Werden nun aber dieselben Nieren im mikroskopischen Schnitt untersucht, so stellt sich heraus, dass ausser einer nur manchmal und auch dann nur sehr vereinzelt auftretenden Schwellung der Epithelien der Harncanälchen und selten gefundenen kleinen Rundzellenherden keine anatomischen Veränderungen zu constatiren sind, die auf eine locale Einwirkung der Streptokokken zu beziehen wären. Zwar lassen sich mitunter in einem oder dem anderen Gefäss sogar Streptokokkenpfröpfe nachweisen, aber ohne dass eine entzündliche Reaction der Umgebung zu finden wäre. Es ist also wegen der Abwesenheit reactiver Entzündungserscheinungen am Nierengewebe sehr wahrscheinlich, dass die Streptokokken erst in der Agonie eingeschwemmt sind. Der häufige Streptokokkenbefund bei der Untersuchung des Parenchymabstrichs der Nieren entspricht eben völlig dem Ergebniss der postmortalen Blutuntersuchungen, bei denen man ja auch häufig den Eindruck gewinnt, als ob die Einschwemmung erst in der Agonie erfolgt wäre. Der Hauptgrund aber gegen die Annahme einer Mitbetheiligung der Streptokokken an jenen leichten Nierenveränderungen der ersten und zweiten Scharlachwoche ist der, dass sie, wie

Verfasser an 6 Fällen nachweisen konnte, auch bei denjenigen Fällen gefunden werden, welche steriles Blut und sterile Organe aufweisen.

Eine weitere Bestätigung für die Richtigkeit dieser Annahme ist die, dass ganz ähnliche Processe auch bei der echten Diphtheritis an den Nieren beobachtet werden, und dass sie dort ebenfalls nicht durch die Einwirkung der Streptokokken bedingt sind. Reiche fand bei 88 von ihm untersuchten Fällen stets Nierenveränderungen, die häufig ganz analoge Bilder zeigten, wie die beschriebenen aus der ersten und zweiten Scharlachwoche. Auch er vermochte der culturell nachgewiesenen Anwesenheit von Streptokokken in den Nieren keinerlei Bedeutung für das Zustandekommen besonders charakteristischer Alterationen zu vindiciren, da er dieselben Veränderungen sowohl bei Nieren mit positivem, bakteriologischem Culturresultat, als mit negativem Ergebnisse fand.

Dass nun aber auch in der ersten und zweiten Woche und während des ganzen Krankheitsverlaufes Nierenveränderungen bei Scharlach vorkommen, die nachweislich durch Streptokokken hervorgerufen sind, darüber besteht kein Zweifel. Wir haben diese Nephritis als septische Nephritis, als Ausscheidungsnephritis bei allgemeiner Sepsis, aufzufassen. Wir finden hier überall in den Gefässen der Glomeruli und auch in denen der Interstitien Streptokokkenpfröpfe, in deren Umgebung das Epithel der Harncanälchen nekrotisch ist, ferner zahlreiche Rundzellenherde und Blutungen. Auch frei im Gewebe lassen sich massenhaft Streptokokken nachweisen.

Das Nierengewebe reagirt also in diesen Fällen auf die Anwesenheit der Streptokokkenpfröpfe in den Gefässen der Rinde in der Weise, dass zunächst Epithelnekrosen der benachbarten Harncanälchen auftreten, während in den Interstitien der Umgebung kleinzellige Herde sich bilden. Bei weiterem Fortschreiten der reactiven Entzündung werden in der Umgebung der Streptokokkenpfröpfe allmählich noch mehr Epithelzellen nekrotisch, eine grössere Menge Rundzellen sammelt sich an, und es entsteht im Bereich des erkrankten Bezirkes ein kleiner Abscess. Makroskopisch charakterisirt sich ein solcher Abscess auf dem Durchschnitte der Niere als kleinstes, gelbes Streifchen, das sich bis in die Nierenoberfläche verfolgen lässt, auf der der Abscess sich als weissgelbes, miliares Herdchen mit rothem Hofe präsentirt.

Ebensowenig wie die Nierenveränderungen der ersten und zweiten Woche, ist die eigentliche Scharlachnephritis durch Streptokokken hervorgerufen. Bei dieser, in der dritten Woche des Scharlachs gewöhnlich auftretenden Nierenentzündung konnte auch ich bei meinen Untersuchungen feststellen, dass die anatomischen Veränderungen bald mehr parenchymatöser Natur sind, dergestalt, dass die Epithelzellen trübe Schwellung, fettige Degeneration zeigen oder ihre Kernfärbbarkeit verlieren, bald mehr interstitieller Natur, indem zahlreiche Rundzellenherde in den Interstitien auftreten. Auffallend ist der hämorrhagische

Charakter der Scharlachnephritis, der sich klinisch durch Blutharnen und anatomisch durch stark erweiterte Gefässe und Blutungen ins Zwischengewebe und in die Kapselräume, und von da aus in die Harncanälchen zu erkennen giebt. Makroskopisch sind solche hämorrhagisch entzündete Nieren nach Kaufmann vergrössert, Kapsel leicht abziehbar, Oberfläche glatt, von buntem Aussehen, indem zahlreiche rothe Flecke und Streifen mit graurothen und hellgrauen Partien abwechseln. Die Rinde ist im Schnitt verbreitert, die Farbe blass, grauroth, trübe, roth gestreift und gefleckt. Die Zeichnung ist ganz verwaschen. Das Mark ist dunkelgrauroth, nur wenig geschwollen.

Mitunter sind die Glomeruli besonders stark verändert. Man findet dann einen ausserordentlich starken Zellreichthum, Kernwucherungen in den Glomerulis, und zwar an den Capillaren, Kapselexsudate und Blutungen in die Kapsel, später Verödungen ganzer Glomeruli. Auch nach meiner Ansicht besteht eine für den Scharlach specifische Glomerulonephritis nicht.

Wie wir schon andeuteten, ist der Streptokokkenbefund bei der bakteriologischen Untersuchung des Parenchymabstrichs der Niere etwas ausserordentlich häufiges, ebenso häufig und fast völlig entsprechend dem Gehalt des postmortal untersuchten Blutes an Streptokokken. Das beweist aber noch nichts für die intravitale Thätigkeit der Streptokokken in den Nieren; denn es ist anzunehmen, dass in sehr vielen Fällen die Streptokokken erst in der Agonie eingeschwemmt werden, wenn die baktericiden Kräfte des Blutes erlahmt sind, und dass sie dann naturgemäss auch in den Nieren sich finden, da wir eine Kongruenz zwischen Blutbefunden und Nierenbefunden nachweisen konnten. Eine Stütze für diese Annahme fand Verfasser darin, dass er bei drei Scharlachnephritiden im Schnitte keine Streptokokkenpfröpfe nachweisen konnte, die sich bei der septischen Nephritis massenhaft vorfinden. Vor Allem aber konnte Verfasser zwei Fälle von Scharlachnephritis untersuchen, bei denen Blut und Nieren, sowie alle anderen untersuchten Organe steril waren. Solche Fälle sind von grosser Wichtigkeit; denn wir müssen bedenken, dass nachgewiesenermaassen einmal in der Leiche vorhandene Streptokokken post mortem sich ausserordentlich stark vermehren, so dass für einwandsfreie Untersuchungsmethoden der Streptokokkennachweis ein ausserordentlich leichter ist, und man daher aus einem negativen Untersuchungsresultate thatsächlich auch auf die sichere Anwesenheit von Streptokokken schliessen kann. Wir sind daher berechtigt anzunehmen, dass in solchen Fällen die Nephritis nichts mit einer in der Niere localisirten Thätigkeit der Streptokokken zu thun hat.

Dem Einwand, dass in solchen Fällen die Streptokokken durch Giftwirkung von irgend welchen, im Körper befindlichen Streptokokkendepots aus die Nephritis hervorgerufen haben könnten, ist damit zu begegnen, dass es, wie Verfasser nachweisen konnte, Fälle giebt, wo bei vorhandener Scharlachnephritis weder durch die Kulturmethode noch im



Schnitt Streptokokken in der Niere nachgewiesen werden können, wo ferner Blut und Organe steril sind, und wo auch sonst im Körper keine Streptokokkendepots constatirt werden können, namentlich nicht dort, wo für gewöhnlich der Ausgangspunkt der Infection bei Scharlach ist, auf den Tonsillen, und wo der klinische Verlauf ohne erkennbare Streptokokkeninfection vor sich gegangen ist.

Auch die intravitalen Blutbefunde und die Ergebnisse der bacteriologischen Urinuntersuchung können zur Stütze dieser Anschauung mit herangezogen werden. Der Beginn der Nephritis kündet sich gewöhnlich mit einem Temperaturanstieg von 1° bis 2° C. an, nachdem die Kinder schon eine geraume Zeit vorher fieberfrei gewesen sind. Verfasser, der an einer grossen Reihe von Fällen jedesmal bei diesem Zeitpunkt eine bakteriologische Blutuntersuchung vornahm, sobald Albumen im Harn auftrat, konnte nicht ein einziges Mal Streptokokken nachweisen.

Auch der Urin erweist sich bei der echten Scharlachnephritis stets frei von Streptokokken. Verfasser konnte das bei 20 Scharlachnephritiden, deren Harn zum Theil täglich untersucht wurde, regelmässig constatiren.

Dagegen finden sich im Harn septischer Scharlachkranker häufig Streptokokken. (Levis, Paul Krause, Verfasser.)

Man könnte noch den Einwand machen: wenn auch in der Niere keine Streptokokken gefunden werden, und selbst wenn auch Tonsillen und alle untersuchten Organe steril sind, so bleibt immer noch die Möglichkeit, dass trotzdem die Nierenveränderungen durch Streptokokken bedingt sind, dass aber die Erreger bereits aus dem Körper ausgeschieden sind, und wir nur noch die Spuren ihrer Thätigkeit in Gestalt parenchymatöser und interstitieller Veränderungen in der Niere nachweisen können. Aber da ist noch ein klinisches Moment von Wichtigkeit. Es ist eine bekannte Thatsache, dass das Auftreten der Nephritis vollkommen unabhängig ist von der Schwere der vorausgegangenen Scharlacherkrankung. Es kommen zahlreiche Fälle vor, wo der Scharlach mit geringem Exanthem, kaum fühlbaren Drüsenschwellungen, leichter Röthung der Pharynxschleimhaut einhergeht, mit geringem Fieber, das schon nach wenigen Tagen verschwindet, und wo trotz leichtesten Verlaufes nach 14tägigem, scheinbar völligem Wohlbefinden plötzlich eine Nephritis einsetzt. Irgend welche Streptokokkenherde, erweichte Drüsen, Otitiden oder dergleichen werden in solchen Fällen nicht gefunden. Eine Tonsillitis necroticans ist nicht vorhanden. Es ist also kaum erfindlich, wo hier eine Streptokokkenwirkung auf die Nieren herkommen soll. Auf Grund solcher Ueberlegungen und an der Hand der anatomischen Verhältnisse ergiebt sich, dass die echte, in der dritten Woche auftretende Scharlachnephritis nicht durch Streptokokkeneinwirkung bedingt ist.

Fassen wir also noch einmal kurz das Gesagte zusammen, und versuchen wir die in einzelnen Punkten differenten Beobachtungen der verschiedenen Untersucher mit einander in Einklang zu bringen, so ist zu

sagen: Eine septische Nephritis, die durch das Eindringen der Streptokokken in die Niere selbst verursacht ist, kommt zweifellos bei Scharlach vor, und zwar um so häufiger, je öfter schwere, nekrotische Processe auf den Tonsillen vorhanden sind, die zu einer septischen Allgemeininfection des Organismus Veranlassung geben können. Diese Nephritis ist entsprechend dem verschiedenen Zeitpunkt des Einbrechens der Streptokokken in die Blutbahn nicht an eine bestimmte Phase der Krankheit gebunden. Sie kann sowohl in der Mitte der ersten Woche, als in jedem Stadium der Krankheit auftreten. Vor Mitte der ersten Woche dürfte sie kaum zu beobachten sein, da die Streptokokken vor dem dritten Tage kaum ins Blut übertreten, und ja doch auch eine gewisse Zeit bis zur Entwicklung der Nephritis verstreichen muss.

Aus dem Vorkommen dieser septischen Nephritis dürften sich die divergenten Angaben der Autoren, besonders über die Veränderungen der Niere in den ersten beiden Scharlachwochen, erklären. Wenn einige der Untersucher in diesem Stadium nur unbedeutende Veränderungen fanden, andere allerlei beträchtliche Alterationen und selbst ausgebreitete Nephritiden, so liegt die Annahme nahe, dass die Untersucher der letztgenannten Kategorie Fälle zur Untersuchung bekamen, bei denen eine septische Nephritis in der Entwicklung war. Es besteht ja die Möglichkeit, dass die Kinder an der Allgemeininfection und nicht an den Nierenveränderungen zu Grunde gingen, und je nach dem Stadium der Entwicklung der septischen Nephritis wird man demgemäss bei der Section verschieden weit fortgeschrittene interstitielle und parenchymatöse Processe finden.

In der Regel aber, das heisst, wenn keine septischen Processe vorhanden sind, sind die Nierenveränderungen der ersten und zweiten Scharlachwoche nur sehr geringfügig und ganz entsprechend denjenigen, wie sie bei anderen Infectionskrankheiten, z. B. bei der Diphtherie, auftreten. Bedingt sind dieselben nicht durch Streptokokken, sondern durch den Scharlachprocess.

Bezüglich der anatomischen Veränderungen bei der eigentlichen Scharlachnephritis schliesse ich mich der Anschauung von Baginsky an, dass der Process bald mehr parenchymatöser, bald mehr interstitieller Natur ist, und dass eine für den Scharlach specifische Glomerulonephritis nicht besteht. Verursacht wird die echte Scharlachnephritis der dritten Woche nicht durch Streptokokken, sondern durch das noch unbekannte Scharlachvirus. Natürlich besteht die Möglichkeit, dass auch in der dritten Woche septische Nephritiden zum Ausbruch kommen; im Allgemeinen aber wird man sagen dürfen, dass das Gros der in der dritten Woche auftretenden Nephritisfälle beim Scharlach nichts mit Streptokokkeneinwirkung zu thun hat.



Haut.

Auf der Haut spielt sich beim normal verlaufenden Scharlach in den ersten Tagen derjenige Vorgang ab, der dem Krankheitsbild den Namen gegeben hat, das Auftreten der Scharlachröthe, des charakteristischen Exanthems, das zuerst aus sehr dicht stehenden, stecknadelkopfgrossen Punkten besteht, die bald zu einer zusammenhängenden Röthe zusammenfliessen. Die Röthung ist zuerst zart roth, um später eine feuerrothe Farbe anzunehmen. Die Ausbreitung derselben ist sehr verschieden, beginnt aber meist am Hals, geht dann auf Rumpf und zu den Armen und Händen, und schliesslich auf die Beine und Füsse über. Im Zusammenhang damit steht die nachfolgende Schuppung.

Die anatomischen Vorgänge beim Exanthem sind noch nicht erklärt. Nach Heubner scheint es sich um entzündliche Vorgänge, nicht um einfache Hyperämie zu handeln. Neben starker Hyperämie des Papillarkörpers finden sich auch die Gefässnetze in den tieferen Etagen der Cutis stark erweitert und vom Blut dicht infarcirt, und längs der kleinsten Venen ziehen sich schmale oder breitere Strassen von Rundzellen hin, die man wohl nicht anders, denn als emigrirte Leukocyten ansehen kann.

Neben der in den ersten Tagen auftretenden Scharlachangina ist das Exanthem das ureigenste Scharlachsymptom. Die Besprechung der Aetiologie dieses Exanthems gehört deshalb aufs engste mit der Besprechung der Aetiologie des Scharlachs überhaupt zusammen, die am Schluss der Arbeit berücksichtigt werden soll. Trotzdem empfiehlt es sich, schon hier das Wichtigste vorwegzunehmen.

Es besteht die Frage: Ist das Scharlachexanthem die Folge der Einwirkung eines noch unbekannten Scharlachvirus, oder ist es der Ausdruck einer Streptokokkeninfection?

Während es im späteren Stadium des Scharlachs, nach Abblassen des Exanthems, mitunter gelingt, bei septischen Fällen innerhalb der Hautkapillaren Streptokokken nachzuweisen (Sörensen), kann man auf der Höhe des Exanthems bei uncomplicirten Fällen niemals Streptokokken innerhalb der Haut auffinden. Es ist dies auch sehr erklärlich, da, wie Verfasser nachweisen konnte, auf der Höhe des Exanthems, am ersten und zweiten Tage, niemals Streptokokken im lebenden Blut nachweisbar sind, also ein Streptokokkentransport nach der Haut auf dem Blutwege nicht erfolgt. Auch steht Stärke oder Vorhandensein des Exanthems ausser jedem Zusammenhang mit dem Gehalt des Blutes an Streptokokken. Nur in 8 von 25 Fällen mit Streptokokkenblutbefund fand sich Exanthem von verschiedenster Intensität; in den übrigen Fällen war das Exanthem geschwunden und die Schuppung eingetreten (Verfasser).

Es hat also jedenfalls das Scharlachexanthem mit einer local in der Haut selbst wirksamen Thätigkeit der Streptokokken, die etwa so zu denken wäre, wie die durch locale Einwirkung von Typhusbacillen bedingte Roseola typhosa, nichts zu thun.



An dieser Thatsache ändern auch die Behauptungen derer nichts, die bei Untersuchung der Epidermisschuppen gelegentlich einmal Streptokokken gefunden haben.[1])

Gelegentliche Streptokokkenbefunde bei der bakteriologischen Untersuchung der Schuppen dürften wohl darauf zurückgeführt werden können, dass bei einem complicirten Scharlachfalle sehr viele Möglichkeiten bestehen, Streptokokken, z. B. aus dem Ausfluss der Nase oder der Ohren u. s. w., auf die Haut und in die Schuppen gelangen zu lassen.

Aber wenn auch das Scharlachexanthem nicht durch lokal in der Haut wirkende Streptokokkenthätigkeit zu Stande kommt, so könnte es doch vielleicht, wird man einwenden, durch eine Art Toxinwirkung bedingt sein. Man kommt bei dieser Auffassung zu der Theorie von Berger, der ein erythemogenes Streptokokkentoxin annimmt, welches den Ausbruch des Scharlachexanthems bewirkt. Diese Vorstellung hat jedoch etwas ausserordentlich Gezwungenes. Denn erstens muss man sich doch fragen: warum bekommen alle die Kinder kein Scharlachexanthem, die bei gewöhnlicher Angina Streptokokken auf den Tonsillen haben, ferner bei der echten Diphtherie, wo doch stets massenhaft Streptokokken auf den Mandeln vorhanden sind, und wo die diphtheritischen Affectionen doch auch zuweilen mit nekrotischen Vorgängen verbunden sind?

Aber nehmen wir zu Gunsten des erythemogenen Toxins sogar an, dass eine gewisse Disposition dazu gehört, Scharlach zu bekommen, und dass nur die dazu disponirten Individuen auf die Anwesenheit der Streptokokken im Rachen mit einem Scharlachexanthem reagiren, so werden wir gleich sehen, dass auch diese Vorstellung unhaltbar ist. Die Streptokokken vermögen ja bekannter Maassen unter Umständen bei allgemeiner Sepsis vielgestaltige Erytheme hervorzubrigen. Wenn wir nun ein Kind beobachten, wozu sich dem Verfasser Gelegenheit bot, das an schwerem Scharlach mit deutlich ausgeprägtem Scharlachexanthem erkrankt ist, und wir sehen dieses Kind nach Abblassen dieses Exanthems an den secundären Erscheinungen einer Streptokokkeninfection mit Drüsenvereiterungen, Otitiden und positivem Streptokokkenblutbefund erkranken, und dieses Kind bekommt auf der Höhe dieser septischen Erscheinungen, ohne irgend welche medicamentöse Einflüsse, ein vielgestaltiges Erythem, das zweifellos durch Streptokokken verursacht, aber vollkommen verschieden ist von einem Scharlachexanthem, so ist doch wohl kaum denkbar, dass diese selben Streptokokken erst ein Scharlachexanthem und später ein septisches Erythem verursachen sollen. Die Auffassung des Scharlachexanthems als Produkt eines erythemogenen Toxins hat danach also etwas sehr Unwahrscheinliches.

Es spricht gegen eine solche Auffassung auch die specifische Be-

1) Jamieson u. Edington, W. Class, Raskin.



schaffenheit des Scharlachexanthems überhaupt, das sich von dem ungemein variablen und vielgestaltigen, septischen Erythem meist gut unterscheidet. Das Scharlachexanthem hat bekannter Maassen trotz grosser Verschiedenheit in Intensität und Ausbreitung etwas ausserordentlich Charakteristisches. Die Art seines Auftretens erst am Hals und auf dem Thorax, dann an den Armen, schliesslich an Rumpf und Extremitäten, das Freibleiben der Oberlippen und des Kinns, die Bevorzugung der Adductorengegend der Oberschenkel u. s. w., alles dies pflegt mit einer gewissen Constanz dabei immer wiederzukehren. Im Gegensatz dazu ist das septische Erythem sehr vielgestaltig und veränderlich. Es befällt auch nach Lenhartz nicht das Gesicht und verschont Hände und Füsse. Auch die Schuppung ist eine Eigenschaft des Scharlachexanthems, die bei septischen, durch Streptokokken verursachten Erythemen nicht aufzutreten pflegt.

Die vielfachen anderen Hautveränderungen, die beim Scharlach beobachtet werden können, sind wohl fast alle durch Infection mit septischen Bakterien bedingt. Das Auftreten von septischen Erythemen ist bereits erwähnt.

Bei den septischen Hautblutungen, wie sie beim Scharlach mitunter auftreten, werden nach Lenhartz mitunter capilläre Streptokokkenembolien unterhalb der Petechien gefunden, mitunter freilich fehlt auch dieser Zusammenhang.

Die häufig auftretenden Furunkel und kleinen Abscesse sind auf Streptokokken- oder Staphylokokken-Ansiedelungen in der Haut zurückzuführen.

Die hier und da beobachteten pemphigusähnlichen Ausschläge sind zuweilen wahrscheinlich im Zusammenhang mit Streptokokkensepsis. Lenhartz sah in einem Fall von secundärer Streptokokkensepsis nach Scharlach grosse Pemphigusblasen ähnliche Eruptionen und fand dabei im lebenden und Leichenblut Streptokokken. Bei einem von mir beobachteten Pemphigus eines Scharlachkindes war das Blut bei wiederholter Untersuchung steril.

Art und Bedeutung der Streptokokken beim Scharlach.

Haben wir so gesehen, dass diejenigen Bakterien, die am häufigsten beim Scharlach eine verderbliche Wirksamkeit entfalten, die Streptokokken sind, so müssen wir nun fragen: Haben die bei Scharlach gefundenen Streptokokken irgend welche morphologischen oder biologischen Eigenschaften, die sie von den gewöhnlichen, eitererregenden Streptokokken unterscheiden?

Wir besprechen zunächst die Angaben derer, welche dem Scharlachstreptococcus unterscheidende Merkmale vom Streptococcus pyogenes zuerkennen.

Auf den von Klein beschriebenen, aus Scharlachblut gezüchteten



und für specifisch gehaltenen Micrococcus braucht hier nicht näher eingegangen zu werden, da seine Identität mit dem gewöhnlichen Streptococcus schon von Crookeshank und Anderen einwandsfrei nachgewiesen wurde.

D'Espine und Marignak beschrieben einen aus dem Blute isolirten Streptococcus longus. Derselbe sei kleiner als der gewöhnliche Streptococcus, bilde auf Blutserum grosse, über die Fläche ausgebreitete Rasen, die allmälig gelbliche Färbung und Perlmutterglanz annähmen.

Sörensen erklärte die Streptokokken bei Scharlachangina für feiner als die gewöhnlichen Kettenkokken.

Kurth beschrieb den bei Scharlach vorkommenden Streptococcus als Streptococcus conglomeratus, der sich durch einen bröckelförmigen Bodensatz und durch lange, geschlängelte, dickt verfilzte Ketten auszeichne.

Auf Wachsthumsformen begründete Unterschiede haben jedoch nach v. Lingelsheim heute nur noch einen beschreibenden, keineswegs mehr einen differential-diagnostischen Werth.

Hlava hielt den von ihm im Tonsillarbelag und einige Male auch im Blut von Scharlachkranken gefundenen Streptococcus nicht für identisch mit dem pyogenen Eitercoccus, sondern mit dem Leuconostoc mesenteroides, der durch Dextrinbildung die Rübensäfte und Zuckersäfte vernichtet. Denselben Mikroorganismus fand er im Tonsillarbelag bei Masern, Typhus exanthematicus, Angina, Coryza u. s. w. Von einer spezifischen Bedeutung desselben kann wohl also keine Rede sein, es hat sich aller Wahrscheinlichkeit nach um den Streptococcus pyogenes gehandelt.

Wir sehen also, dass den bei Scharlach gefundenen Streptokokken wohl weder ihren morphologischen noch ihren biologischen Eigenschaften nach eine Sonderstellung eingeräumt werden kann. Marmorek hat schon 1895 den äusseren Kennzeichen der Mikroben, wie der Grösse der einzelnen Glieder, der Fähigkeit die Bouilloncultur zu trüben oder der Länge der Ketten jede Bedeutung und entscheidenden Werth für die Unterscheidung der verschiedenen Arten abgesprochen. 1902 kommt Marmorek zu dem Resultat, dass alle vom Menschen stammenden Streptokokken in ihren biochemischen Functionen (Hämolyse des Kaninchenblutes und Fähigkeit im eigenen Culturfiltrat zu wachsen) sich untereinander gleich verhalten. Der Streptococcus des Scharlachs zeigt nur quantitative Abweichungen, gleicht aber im Grunde den anderen.

Eine grosse Reihe anderer Untersucher wie Loeffler, Fraenkel und Freudenberg, Hartmann, Lenhartz, Raskin, Slavyk, Verfasser u. s. w. haben ebenfalls die völlige Uebereinstimmung des bei Scharlach gefundenen Streptococcus mit dem eitererregenden Streptococcus ausdrücklich betont. Nicht nur morphologisch und in ihrem Wachsthum auf Nährböden findet eine Uebereinstimmung statt, sondern

auch im Thierversuch. Lenhartz vermochte bei Mäusen eine erysipelartige Entzündung mit Scharlachstreptokokken zu erzeugen. Auch Raskin konnte im Thierversuch mit Scharlachstreptokokken Eiterung, Erysipel und Septikämie hervorrufen. Selbst Baginsky, der ja in erster Linie für die Streptokokkenätiologie des Scharlachs eintritt, und diesen gern eine Sonderstellung einräumen würde, vermochte bei den sorgfältigsten Untersuchungen keinerlei Unterschiede morphologischer oder biologischer Natur zu finden.

Wir kommen also zu dem Schluss, dass den Streptokokken bei Scharlach keine Sonderstellung gegenüber den eitererregenden Streptokokken einzuräumen ist.

Haben trotzdem die Streptokokken eine ätiologische Bedeutung für den Scharlachprocess?

Diese Frage ist bei der Zusammenfassung der bisherigen Schilderungen nunmehr zu beantworten. A priori hätte es ja nichts allzu Befremdliches, in dem Streptococcus pyogenes den Erreger der verschiedensten Erkrankungen zu erblicken. Wir wissen, dass derselbe Streptococcus locale, entzündliche Processe bezw. Eiterungen, ferner allgemein septische Processe wie das Puerperalfieber, schliesslich auch das Erysipel verursacht. Im Hinblick auf diese mannigfachen Krankheitsbilder, die demnach der Streptococcus veranlassen kann, haben denn auch seit Beginn der bakteriologischen Aera eine Reihe von Untersuchern nicht gezaudert, auf Grund des häufigen Befundes von Streptokokken im scharlachkranken Organismus auch den ganzen Scharlachprocess als eine Streptomykose zu erklären.

Klein, Babes, d'Espine, Sörensen, Fiessinger, Dowson, H. Fischer, W. Class, Hlava treten für die ätiologische Rolle der Streptokokken ein, und in neuerer Zeit vor Allem Baginsky und Sommerfeld, ferner Moser und Menzer.

Eine secundäre Rolle erkennen den Streptokokken folgende Autoren zu: Loeffler, Heubner, Fraenkel und Freudenberg, Crooke, Raskin, Böhm, Baumgarten, Marmorek, Slavyk und viele Andere.

Wir haben nun zu prüfen, ob wirklich zwingende Gründe vorhanden sind, die zu der Annahme der Streptokokkenätiologie des Scharlachs berechtigen.

Die Hauptstütze für diese Theorie ist die von Baginsky aufgestellte These: Der Streptococcus findet sich constant in den Organen und im Blut der an Scharlach Verstorbenen. Wie wir sehen, fällt diese Stütze nunmehr fort nach den Untersuchungen von Slavyk, Verfasser, Böhm und Anderen, da einmal in einer ganzen Reihe von Fällen keine Streptokokken in den inneren Organen und im Blut gefunden werden, in 1/4 der Fälle, und da vor Allem in den Fällen von Scarlatina fulminans, Blut und Organe völlig steril sind. Baumgarten und Jürgensen



stellten auf Grund des einen von Böhm beschriebenen Falles schon 1892 die These auf, dass Streptokokken nicht die Krankheitserreger des Scharlachs sein könnten, wenn Scharlach ohne Streptokokken voll entwickelt auftritt. Durch Slavyk's und meine Beobachtungen an einer Reihe foudroyant zu Grunde gegangener Fälle hat jene Annahme an Wahrscheinlichkeit gewonnen. Der Grund für diesen negativen Befund liegt darin, dass bei solchen, fulminant verlaufenden Fällen das Scharlachgift noch ganz rein auf den Körper einwirkt, ihn vergiftet und tödtet, noch ehe die Streptokokken Zeit gewonnen haben, ins Blut und in die Organe einzudringen. Wenn in solchen Fällen eine nekrotische Tonsillitis vorhanden ist, so ist sie noch in den allersten Anfängen ihrer Entwickelung, und man findet nur ganz oberflächlich auf den Mandeln Streptokokken, aber noch nicht in der Tonsille selbst. Häufig aber ist es bei diesen foudroyant zu Grunde gehenden Fällen noch nicht einmal zu einer Nekrose der Tonsillen gekommen; noch sind also die Wege nicht geöffnet, auf denen die Kokken ins Blut wandern können. Ja in einzelnen Fällen sind weder auf noch in den Tonsillen bei mikroskopischer Untersuchung Streptokokken nachzuweisen, ein Beweis dafür, dass der Organismus einem anderen Gifte erlegen sein muss.

Noch wichtiger aber als solche postmortale Untersuchungen sind die am Lebenden vorgenommenen. Da die Untersuchungen an der Leiche ergeben haben, dass die Streptokokken beim Scharlach mit Vorliebe ins Blut übertreten, so ist man gezwungen — will man sie für die Aetiologie des Scharlachs verantwortlich machen — anzunehmen, dass sie gerade in den ersten Tagen der Krankheit sich im Blute finden, nämlich dann, wenn Fieber und Exanthem am ausgeprägtesten sind. Und besonders müsste ihre Anwesenheit im Blute beweisend sein für die ätiologische Rolle, wenn man sie in incomplicirten, normal verlaufenden Scharlachfällen fände, wo nur eine leichte Angina auftritt, und wo nach dem Verblassen des Exanthems auch das Fieber rasch abfällt. Nun hat sich ergeben, dass die grosse Majorität der Scharlachfälle auf der Höhe des Exanthems und Fiebers und während des ganzen Verlaufes der Krankheit keine Streptokokken im Blute hat. Gerade in den ersten zwei Tagen sind niemals Streptokokken im Blute zu finden.

Der Umstand, dass die meisten Scharlachkinder (etwa die Hälfte) an einer Streptokokkeninfection sterben, ist natürlich kein Beweis für die Aetiologie der Streptokokken, sondern beweist nur, dass die Streptokokkeninfection den Scharlachpatienten am meisten Verderben bringen kann, und dass die Streptokokken bei schweren Scharlachkranken besonders günstige Verhältnisse finden, um ins Blut überzutreten (Eröffnung der Blut- und Lymphbahnen durch den nekrotischen Process im Rachen und Erlahmung der Schutzkräfte des Blutes).

Aber, wird man einwenden, die Streptokokken brauchen ja nicht nothwendig im Blut und in den Organen zu finden sein. Sie können ja



auch von den Tonsillen aus, wo sie so häufig angetroffen werden, den Scharlachprocess erzeugen. Dagegen ist zunächst zu bemerken, dass die häufige Anwesenheit der Streptokokken auf den Tonsillen zwar beweist, dass von hier aus dem Scharlachkranken am häufigsten die Secundärinfection droht, dass aber aus ihrer blossen Anwesenheit noch nicht auf ihre ätiologische Bedeutung geschlossen werden kann, da Streptokokken auch auf normalen Tonsillen vorkommen. Ferner giebt es Fälle, die foudroyant zu Grunde gehen, wo man überhaupt keine Streptokokken auf oder in den Tonsillen nachweisen kann, und wo man auch sonst am Körper keine Eintrittspforte findet, an der sich Streptokokken etablirt haben.

Aber nehmen wir selbst an, dass in solchen Fällen aus irgendwelchen Gründen die Streptokokken der Untersuchung entgangen sind, und geben wir der Discussion wegen zu, dass in jedem Falle Streptokokken auf den Tonsillen oder an einer anderen Eintrittspforte sitzen, wie ist dann in jenen Fällen, bei denen Blut und Organe steril gefunden werden, die Entstehung des Scharlachprocesses, also z. B. das Exanthem und die specifische Nephritis, zu erklären? Wir sind dann zu der Annahme genöthigt, dass die Streptokokken in solchen Fällen vermöge ihrer Stoffwechselproducte von dem Orte ihrer ersten Ansiedelung aus eine Art Fernwirkung ausüben und den Körper durch Toxine schädigen.

Wir sahen schon oben, dass aus verschiedenen Gründen das Zustandekommen des Scharlachexanthems auf diese Weise, also durch Bildung eines erythemogenen Streptokokkentoxins wohl kaum in genügender Weise erklärt werden kann. Das Scharlachexanthem hat etwas zu Specifisches und ist zu verschieden von anderen Streptokokkenerythemen bei allgemeiner Sepsis, als dass man es als Streptokokkenwirkung auffassen könnte. Auch kann beides, Scharlachexanthem und septisches Streptokokkenerythem, bei demselben Kinde hintereinander zur Beobachtung kommen.

Wir sahen ferner, dass auch die Scharlachnephritis der dritten Woche in den Fällen, wo Blut und Organe steril befunden werden, nicht gut durch Einwirkung toxischer Streptokokkenproducte vom Orte der ersten Ansiedelung erklärt werden kann. Denn gerade in solchen Fällen, die anfangs einen ganz leichten Eindruck machen, namentlich eine sehr leichte Angina zeigen, und ohne jede erkennbare Streptokokkencomplication verlaufen, setzt häufig in der Mitte der dritten Woche eine Scharlachnephritis ein, die zum Tode führt, und bei der man auch anatomisch nirgends die geringsten Veränderungen findet, die auf eine stattgehabte Ansiedelung von Streptokokken schliessen lassen.

Ziehen wir zum Vergleich die Nierenentzündung bei andern durch Streptokokken bedingten Infectionen heran, so sehen wir, dass hochgradige Nephritiden in der Regel nur dann zur Ausbildung kommen, wenn die Streptokokken am Orte ihrer ersten Localisation oder sonstwo im Körper sich üppig vermehrt und mehr oder weniger hochgradig ent-



zündliche oder eiterige Processe hervorgerufen haben. Ueberhaupt ist die acute Nephritis bei Streptokokkenaffectionen nicht entfernt so häufig wie beim Scharlach. Beim Erysipel z. B., dieser exquisitesten Streptokokkenaffection, tritt eine acute Nephritis ziemlich selten auf. Lenhartz sah sie unter 140 Fällen nur 7 Mal, während er leichte, febrile Albuminurie häufiger fand. Bei der durch Streptokokken bedingten Puerperalsepsis kommen zwar Nephritiden zur Beobachtung, bieten dann aber meist ausgesprochen das Gepräge der septischen Streptokokkennephritis, so dass man keinen Augenblick über ihre Herkunft im Zweifel ist.

Aber, wird man einwenden, die Scharlachstreptokokken verhalten sich eben ganz anders wie andere Streptokokken und haben etwas absolut Specifisches an sich. Wir dürfen nie vergessen, sagt Baginsky, dass der Scharlachprocess ein specifischer Vorgang ist. Der Scharlach überträgt niemals Erysipel oder Sepsis, sondern immer nur Scharlach. Wir müssen also verlangen, dass die Streptokokken, wenn sie den Scharlachprocess verursachen sollen, dem Menschen gegenüber etwas absolut Specifisches haben.

Wohnt nun thatsächlich den Streptokokken beim Scharlach etwas Specifisches inne? Sind vielleicht die klinischen Streptokokkenaffectionen beim Scharlach verschieden von anderen Streptokokkenerkrankungen?

Alle die mannigfachen Symptome, die durch die Streptokokkenaffectionen bedingt sein können, Otitiden, Lymphdrüsenvereiterungen, Gelenkeiterungen u. s. w. unterscheiden sich in keiner Weise von den Streptokokkenerkrankungen, wie sie bei Patienten vorkommen, die nicht an Scharlach erkrankt sind. Dass die im scharlachkranken Organismus vorkommenden Streptokokken, wenn sie zufällig auf andere Menschen übertragen werden, nicht etwa Scharlach, sondern Phlegmonen und gelegentlich auch Sepsis verursachen können, hat mancher behandelnde Arzt schon an sich selbst erfahren müssen.

Und wie steht es mit dem Erysipel? Die Thatsache, dass man nur äusserst selten einen Scharlachpatienten antrifft, der gleichzeitig an Erysipel erkrankt ist, könnte ein Anhänger der Theorie von der Specifität des Scharlachstreptococcus so erklären, dass er sagt: Jener Streptococcus vermag kein Erysipel zu erzeugen, weil er eben specifisch für Scharlach ist und deshalb nur Scharlachfieber hervorrufen kann.

Meines Erachtens liegt aber die Seltenheit dieses Zusammentreffens grösstentheils daran, dass Kinder überhaupt sehr wenig an Erysipel erkranken. (Heubner sah, wie er in seinem Lehrbuch schreibt, während einer 15jährigen distriktspoliklinischen Thätigkeit nur in 16 Fällen Kinder an Wundrose erkranken.) Dass aber thatsächlich Erysipel auch bei Scharlachkranken vorkommt, darüber existiren mehrere Angaben in der Literatur[1]).

1) Patin, Lenhartz, Ricochou, Haller.



Wir sehen also, dass den bei Scharlach gefundenen Streptokokken nichts Specifisches zukommt. Die klinischen Erscheinungen, die sie beim Scharlach selbst hervorrufen, sind dieselben wie bei anderen septischen Erkrankungen, und sie bringen bei der Uebertragung auf den Menschen Phlegmone und Erysipel hervor, unterscheiden sich also in nichts von dem gewöhnlichen Streptococcus pyogenes.

An dieser Stelle soll noch die Frage des Wundscharlachs und Puerperalscharlachs gestreift werden. Es ist bekannt, dass auch von äusseren Verwundungen aus gelegentlich eine echte Scharlacherkrankung ausgehen kann. Eine umfassende Zusammenstellung der Literatur darüber findet sich bei Brunner. Brunner wagt die Rolle, welche die Streptokokken beim Scharlach spielen, nicht abzugrenzen, möchte aber für den Wundscharlach eine Streptokokkenätiologie annehmen.

Häufiger sind die Fälle, wo vom Genitaltractus aus während des Puerperiums eine Scharlacherkrankung zu Stande kommt. Sörensen, der die Scharlachdiphtherie als anatomische Basis des Scharlachfiebers auffasste, meinte, seine Hypothese würde an Wahrscheinlichkeit gewinnen, wenn es gelänge, in Fällen, wo die Infection an ungewöhnlicher Stelle geschieht, also z. B. bei Puerperalscharlach, an der Infectionsstelle Veränderungen zu finden, die denen der Scharlachdiphtherie entsprechen. Er untersuchte bei mehreren an Puerperalscharlach erkrankten Wöchnerinnen die Beläge am Collum uteri und fand anatomisch dieselben Verhältnisse wie bei den Schlundbelägen des Scharlachs und constatirte als Ursache die Streptokokken. Er zieht nun hieraus den Schluss, dass die anatomische Basis des Wundscharlachs und des gewöhnlichen Scharlachs nekrotisirende Processe an der primären Eintrittsstelle seien, und dass demgemäss die Erreger jener nekrotischen Processe, die Streptokokken, auch als die Ursache des Scharlachs überhaupt angesprochen werden müssen.

Wir hatten schon weiter oben festgestellt, dass keineswegs die Scharlachnekrose als anatomischer Process des Scharlachs aufzufassen ist, da sehr viele Fälle vorkommen, wo es überhaupt nicht zur Ausbildung einer Nekrose kommt. Beides, die Schleimhautnekrose am Genitaltractus beim Puerperalscharlach und die Scharlachdiphtherie im Rachen sind meines Erachtens durch Streptokokken hervorgerufen, die sich secundär auf dem durch das Scharlachvirus vorbereiteten Boden angesiedelt und vermehrt haben.

Dass übrigens auch bei Scharlachinfection an aussergewöhnlichen Stellen die Eintrittspforte nicht immer nekrotische Processe darzubieten braucht, wie das zur Stütze der Sörensen'schen Ansicht erforderlich wäre, das zeigen einige bei Brunner referirte Fälle von Wundscharlach.[1])

1) Gimmel, Patin, Riedinger.



Also auch von den Verhältnissen bei Puerperal- und Wundscharlach spricht nichts für die Aetiologie der Streptokokken beim Scharlachfieber überhaupt.

Neuerdings hat man versucht auch das Agglutinationsphänomen mit heranzuziehen, um irgend welche biologische Beziehungen zwischen dem Serum des kranken Menschen und den bei Scharlach gefundenen Streptokokken zu entdecken und daraus vielleicht irgend welche Schlüsse für die Specifität des Streptococcus ziehen zu können.

Baginsky und Sommerfeld vermochten keine agglutinirenden Eigenschaften dem Streptococcus gegenüber in dem Serum von Scharlachkranken aufzufinden.

Moser und Pirquet berichteten auf der Naturforscherversammlung in Karlsbad über Agglutination von Scharlachstreptokokken durch menschliches Serum.

Sie benützten dabei einen aus dem Herzblut eines an Scharlach verstorbenen Kindes gezüchteten Streptokokkenstamm und stellten fest, dass das Serum Scharlachkranker in geringer Verdünnung in der Hälfte der Fälle agglutinirende Wirkung ausübte. Das Maximum der Verdünnung war 1:8. Das Serum nicht Scharlachkranker agglutinirte viel seltener; Maximum 1:4. Diese Versuche genügen nach den neueren Ansichten über Agglutination natürlich nicht, um eine specifische Bedeutung der Streptokokken für den Scharlach zu beweisen. Dazu ist die obere Verdünnungsgrenze viel zu gering.

Eine grössere Bedeutung ist den Mittheilungen von Hasenknopf und Salge beizulegen, welche in einer ausserordentlich sorgfältigen Arbeit werthvolle Beiträge zu dieser Frage liefern.

Die bei Scharlach gefundenen Streptokokken werden durch Serum von Scharlachkranken agglutinirt. Gegen Ende der Reconvalescenz erlischt jedoch diese Eigenschaft des Scharlachserums. Die meisten andersartigen Streptokokken, die z. B. von Phlegmone, Angina lacunaris, Sepsis u. s. w. stammten, wurden nicht durch Scharlachserum beeinflusst. Gesunde, sowie eine Reihe von Serumarten andersartiger Streptokokkenerkrankungen agglutiniren Scharlachstreptokokken nicht.

Hasenknopf und Salge betrachten ihre Untersuchungsergebnisse in sehr objectiver Weise und heben selbst diejenigen Punkte hervor, welche trotz der angeführten Resultate nicht für eine Sonderstellung der Streptokokken gegenüber andersartigen Streptokokken sprechen. Besonders bemerkenswert ist in dieser Beziehung der Umstand, dass auch in einem Falle von septischer Diphtherie, der nichts mit Scharlach zu thun hatte, die Reaction positiv ausfiel. Wäre die Reaction etwas für Scharlach Specifisches, so hätte sie, wie die Verfasser richtig betonen, hier unbedingt negativ ausfallen müssen.

Ferner war sehr auffallend, dass anch das Menzer'sche Streptokokkenserum, zu dessen Herstellung Streptokokken verwandt wurden, die nichts mit Scharlach zu thun hatten, eine agglutinirende Wirkung auf



die Scharlachstreptokokken ausübte. Auch dieser Umstand spricht gegen eine Specifität der Scharlachstreptokokken.

Dementsprechend formuliren die beiden Untersucher ihre Entscheidung über die Rolle der Streptokokken beim Scharlach auf Grund ihrer Resultate dahin, dass die Streptokokken zu dem scharlachkranken Organismus direct in biologische Beziehungen treten, dass ihnen aber die Rolle des Scharlacherregers nicht zukommt.

Die Frage bleibt freilich noch unbeantwortet: Kann man nicht bei anderen Infectionskrankheiten, wo ähnliche Streptokokkenaffectionen wie beim Scharlach auftreten, bei Diphtherie, bei Typhus, Varizellen, Pocken u. s. w. ganz ähnliche biologische Beziehungen zwischen dem Serum des Kranken und den parasitären Streptokokken nachweisen? Solange diese Frage noch der Entscheidung harrt, können auch die Resultate von Hasenknopf und Salge nicht die Specifität der Scharlachstreptokokken beweisen.

Ein anderer Versuch, den Nachweis für die Specifität der Scharlachstreptokokken zu erbringen, ist der durch eventuelle Heilerfolge mit dem Streptokokkenserum, also so zu sagen ex iuvantibus die ätiologische Bedeutung der Streptokokken für den Scharlach zu beweisen. Das zuerst dazu verwandte Marmorek'sche Antistreptokokkenserum erweist sich, wie Baginsky berichtet, als völlig wirkungslos.

Ermuthigender waren schon die Versuche mit dem Aronson'schen Serum, welches dadurch hergestellt wird, dass Pferde gegen Streptokokken immunisirt werden, die aus dem Knochenmark von Scharlachkranken gezüchtet wurden, und die durch Thierpassage virulent gemacht worden sind. Baginsky hatte zunächst keine günstigen Erfahrungen damit. Später, nach Anwendung eines verbesserten Aronson'schen Serums, glaubte er ein wirksames Heilmittel darin zu besitzen. Die Wirkung dieses Serums war langsam, aber nachhaltig. Die Entfieberung ging dabei allmählich, aber doch stetig vor sich. Bemerkenswerth war hier, dass trotz Seruminjection Otitis, Nephritis und Endocarditis auftraten, dass also Complicationen nicht immer verhindert werden konnten.

Die besten Erfolge scheint das Moser'sche Serum gehabt zu haben. Dasselbe unterscheidet sich von dem Aronson'schen dadurch, dass hier ohne Thierpassage ein Gemisch von nicht abgetödteten, aus Scarlatinablut stammenden Streptokokkenculturen den Pferden injicirt wird. Ueberraschend klingen die Berichte von Escherisch, die er mit dem Moserschen Serum erzielt hat. Bei hypertoxischen Fällen, die mit hohem Fieber, Somnolenz, grünen Diarrhoen, kleinem Puls u. s. w. einhergingen, sinkt 4—12 Stunden nach der Einspritzung die Temperatur, und die Kinder erwachen wie aus einem Schlafe. Ist es dagegen zu eitrigen Complicationen gekommen, so hat das Serum auf Fieberverlauf und Nachkrankheiten keinen Einfluss; ja es verhindert das Zustandekommen von Complicationen nicht einmal.



Ein abschliessendes Urtheil über die Serumtherapie lässt sich natürlich nicht fällen, bevor nicht weitere Nachprüfungen bei verschiedenen Epidemien erfolgt sind. Eins ist nur zu bedenken: der ungemein schwankende Verlauf des Scharlachfiebers, das sich an keine Schablone hält, erschwert die Beurtheilung des Heilerfolges einer jeden Therapie ausserordentlich, so dass hier mehr wie bei anderen Krankheiten, z. B. der Diphtherie, Skepsis gegenüber Serumerfolgen geboten ist. Plötzliche, überrraschende Temperaturabfälle sind gar nicht selten, und eine langsame, aber constante Entfieberung, wie Baginsky sie mit dem Aronson'schen Serum erzielt, kommt doch auch ausserordentlich häufig ohne Seruminjection vor.

Versuchen wir aus den vorliegenden serotherapeutischen Berichten schon einen Schluss für die Rolle der Streptokokken beim Scharlach zu ziehen, so ist Folgendes zu sagen: Die guten Erfolge des Moser'schen Serums bei hypertoxischen, also uncomplicirten Fällen haben etwas Bestechendes und könnten dazu verleiten, sie für die Annahme einer Streptokokkenätiologie des Scharlachs zu verwerthen. Aber einmal müsste erst an einer grösseren Reihe von uncomplicirten, hypertoxischen Fällen der gleich gute Erfolg constatirt werden — und solche reine Fälle von Scarlatina fulminans sind nicht so sehr zahlreich, selbst bei schweren Epidemien und bei grossem Krankenmaterial —, und dann muss vor Allem betont werden, dass bei Fällen mit eitrigen Complicationen das Serum weder auf Fieberverlauf noch auf Nachkrankheiten einen Einfluss hat, und dass es nicht einmal das Zustandekommen von Complicationen verhindert. Meiner Ansicht nach sollte man doch erwarten, dass, wenn überhaupt ein Streptokokkenserum Heilerfolge haben soll, es vor Allem den Eintritt derjenigen Krankheitserscheinungen hintanzuhalten und ihren Fortschritt verhüten sollte, welche nachweislich durch Streptokokken hervorgerufen werden.

Es lässt sich also meines Erachtens ein sicherer Schluss bezüglich der Rolle der Streptokokken beim Scharlach aus diesen serotherapeutischen Bestrebungen nicht ziehen. Aber selbst wenn die Verfolgung dieser Bestrebungen nichts Positives über die Frage der Scharlachätiologie mit sich bringen sollte, so wäre es schon ein Ziel aufs Innigste zu wünschen, allein gegen die Streptokokkensecundärinfection, die tückischste Complication der Scarlatina, ein wirksames Mittel zu gewinnen.

Hatten die meisten von denen, welche den Scharlach als eine Streptokokkeninfection auffassen, sich bemüht, wenigstens irgend etwas Specifisches an den im scharlachkranken Körper gefundenen Streptokokken zu entdecken, so nimmt in jüngster Zeit Menzer einen ganz extremen Standpunkt ein. Er geht noch weiter als Baginsky und leugnet auch eine Specifität der bei Scharlach gefundenen Streptokokken, indem er den Scharlach als eine im kindlichen Organismus besonders schwer verlaufende, durch Streptokokken der normalen Mundhöhle er-



zeugte Angina bezeichnet. Er nimmt an, dass durch die Streptokokken die initiale Angina bedingt wird, an die sich dann unter den bekannten Allgemeinsymptomen der Hautausschlag anschliesst. Demnach, so meint Menzer, müssen wir wohl einen Uebertritt der Infectionserreger in die Blutbahn nach Ueberwindung der localen Schutzvorrichtungen des Rachens als wahrscheinlich annehmen.

Diese Auffassung Menzers ist völlig unhaltbar. Einmal haben wir bewiesen, dass eine allgemeine Blutinfection mit Streptokokken, deren Eintritt in den ersten Tagen er als wahrscheinlich hinstellt, nicht erfolgt, sondern dass sie, wenn überhaupt, dann gewöhnlich erst kurz vor dem Tode bei septischen Kindern zu Stande kommt. Zweitens giebt es doch unendlich viele Kinder, die Streptokokken auf den Tonsillen haben und keinen Scharlach bekommen. Denken wir uns einmal folgende Verhältnisse: Eine grosse Abtheilung von Diphtheriekindern. Die meisten, man kann sogar sagen, alle haben neben den Löffler'schen Bacillen massenhaft Streptokokken auf den Mandeln; manche haben sogar in Folge dieser Anwesenheit der Streptokokken ausser dem durch Diphtheriebacillen hervorgerufenen specifischen Process noch eine nekrotische Angina bekommen, ja bei einigen ist sogar eine Ueberschwemmung des Blutes mit Streptokokken erfolgt, und doch sehen wir bei keinem ein Scharlachexanthem oder specifische Scharlachsymptome auftreten. An Virulenz mangelt es diesen Streptokokken nicht, wie wir durch Thierversuche zeigen können. Sie sind sogar so virulent, dass sie überall im Körper solcher Diphtheriekinder die deletärsten Wirkungen, Eiterungen u. s. w. bewirken und den Tod herbeiführen können. Wenn die Menzer-sche Hypothese richtig wäre, dann wäre doch hier also Gelegenheit genug zum Ausbrechen von Scharlacherkrankung gegeben. Er wird dagegen einwenden, dass eben allen diesen Kindern die persönliche Disposition zur Erkrankung an Scharlach fehle. Dieser Einwand kann sofort durch folgendes Argument entkräftet werden: Wird durch einen unglücklichen Zufall auf eine derartig zusammengesetzte Diphtherieabtheilung ein Scharlachfall verlegt, so erkranken in den nächsten Tagen an Scharlach eine Anzahl derselben Kinder, die nachgewiesener Maassen schon geraume Zeit vorher virulente Streptokokken beherbergten und trotzdem bis zu jenem Augenblick keine Scharlachsymptome gezeigt haben. Es waren also bei diesen Verhältnissen, wie ich sie in Wirklichkeit zu beobachten Gelegenheit hatte, alle Bedingungen vorhanden: einmal die Streptokokken selbst, sogar hochvirulente Streptokokken, und ferner die Disposition zu Scharlach, und trotzdem kam die Scharlacherkrankung erst zu Stande, als etwas Neues, Specifisches in Gestalt einer echten Scarlatina eingeschleppt wurde. Wir konmmen also über das Specifische des Scharlachs nicht hinweg und müssen auch an dem Scharlacherreger etwas Specifisches voraussetzen.

Einer der schwerwiegendsten Gründe gegen die ätiologische Be-

deutung der Streptokokken beim Scharlach ist der, dass durch das Ueberstehen des Scharlachfiebers ein ausgesprochener Schutz gegen eine Wiedererkrankung erworben wird. Eine solche Immunität bringt keine Streptokokkenkrankheit mit sich; im Gegentheil, es ist eine bekannte Erfahrung, dass gerade eine einmalige Erkrankung an einer Streptokokkeninfection eine gewisse Disposition zur Wiedererkrankung giebt, so beim Erysipel, bei Streptokokkeninfection am Leichentische u. s. w.

Nach alledem komme ich zu der festen Ueberzeugung, dass die Streptokokken zwar die häufigsten und gefährlichsten Erreger von Secundärinfectionen beim Scharlachfieber sind, nicht aber die eigentlichen specifischen Scharlacherreger.

Die Hypothese, welche den Scharlach als eine im kindlichen Organismus besonders schwer verlaufende Streptokokkenangina bezeichnet, hat zwar, wie Menzer bemerkt, „natürliche Verhältnisse und bekannte Thatsachen zur Basis unter Beiseitelassung mystischer Vorstellungen von geheimnissvollen Contagien“, aber sie ist, wie ich hinzufügen muss, unhaltbar und fördert unsere Erkenntniss nicht. Erspriesslicher ist es, bei der Annahme eines noch unbekannten Scharlachcontagiums zu bleiben und damit für weitere Forschungen die Wege frei zu halten.

Literatur.

Babes, V., Bakteriol. Untersuchungen üb. sept. Processe d. Kindesalters. Leipzig 1889. — Baginsky, A. und Sommerfeld, P., Bakteriol. Unters. bei Scarlatina. Ein constanter Bakterienbefund bei Scharlach. Berl. klin. Wochenschr. 1900. No. 27. — Baginsky, Ueber Scharlach-Nierenentzündung. 73. Vers. der Gesellsch. deutscher Naturforscher u. Aerzte in Hamburg. 1901. — Derselbe, Die Anwendung des Antistreptokokken-Serums gegen Scharlach. Berl. klin. Wochenschr. 1896. S. 340. — Derselbe, Ueber Antistreptokokken-Serum bei Scharlach. Berliner klin. Wochenschr. 1902. No. 48. — Baginsky und Stamm, Zur Pathologie und Therapie der Scharlach-Nephritis. Arch. f. Kinderheilk. 1893. — Beitzke, H., Ueber die fusiformen Bacillen. Centralbl. f. Bakt. Refer. XXXV. 1 u. 2. — Berger, Pathologie des Scharlachs. Gaz. méd. de Paris 1893. — Derselbe, Sur la pathogénie de la scarlatine. Compt. rend. de la soc. de biol. 1893. p. 1012. — Bertelsmann, Ueber bakteriologische Blutuntersuchungen bei chirurgischen Eiterungen mit besonderer Berücksichtigung der Allgemeininfection. Arch. f. klin. Chir. Bd. LXVII. H. 4. — Blaxall, F. B. A., Bacteriologica investigation of the suppurative ear discharge occuring as a complication in scarlet fever. Brit. med. Journ. 1894. Vol. II. — Boehm, Joh., Beziehung des Streptococcus pyogenes zur Aetiologie des Scharlach. Arbeiten aus Baumgarten's Institut. 1891-92. — Bohn, Scharlach. Handbuch der Kinderkrankheiten von Gerhard. II. Bd. 1877. — Brunner, Ueber Wundscharlach. Berl. klin. Wochenschr. 1895. No. 22ff. — Burkhard-Merian, Ueber den Scharlach in seinen Beziehungen zum Gehörorgan. Volkmann's Vorträge. No. 182. — Canon, Zur Aetiologie der Sepsis u. s. w. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. XXXVII. — Charlton, Montreal Medical Journal. October 1902. — Class, W., Etiology of



scarlet fever. Philadelph. med. Journ. Vol. III. p. 1066. — Crooke, G., Zur pathologischen Anatomie des Scharlachs. Fortschritte der Medizin. 1885. No. 20. — Crookshank, An investigation of an outbreak of Cowpox. Brit. med. Journ. 1888. — Czaykowsky, J., Ueber die Mikroorganismen im Blute von Scarlatina-Kranken. Ein Beitrag zur Kenntniss der Aetiologie der Scarlatina. Centralbl. f. Bakt. Bd. 18. No. 4 u. 5. — Ehrlich, F., Oesophagusstenose in Folge von Scharlachdiphtherieheilung. Berl. klin. Wochenschr. 1898. No. 42. — D'Espine u. Marignac, Sur le streptocoque scarlatineux. Compt. rend. de l'Acad. de Paris. No. 18. 1895. — Dieselben, Note sur une espèce particulière de streptocoque retiré du sang d'un homme atteint de scarlatine. Arch. de méd. expér. 1892. — Debierre, Annal d'Ocul. CXI. p. 290. 1894. — Dowson, Med. Chron. Manchester 1893, 1894. XIX. — Escherich, Th., Die Erfolge der Serumbehandlung des Scharlachs u. s. w. Wien. med. Wochenschr. 1903. No. 23. — Fiessinger, Semaine médicale. July 1893. — Fischer, H., Der Halsbubo, besonders im Verlaufe des Scharlachs. Arch. f. klin. Chir. 58. Bd. 1899. — Fraenkel, A., Berl. klin. Wochenschr. 1886. 16; Zeitschr. f. klin. Med. XIII. 14. — Fraenkel, Eugen, Mittheilung. a. d. Grenzgebiet. d. Med. und Chirurgie. XII. H. 4. — Derselbe, Ueber nekrotisirende Entzündung der Speiseröhre und des Magens im Verlauf des Scharlach und über sog. acute infectiöse Phlegmone d. Rachens. Virchow's Arch. Bd. 167. 1902. — Fraenkel u. Freudenberg, Ueber Secundär-Infectionen beim Scharlach. Centralbl. f. klin. Med. 1885. No. 45. — Friedländer, Fortschritte der Medizin. 1883. No. 3. — Fürbringer, „Scharlach" in Eulenburg's Realencyklopädie. — v. Gaessler, B., Ueber die Betheiligung des Mittelohrs bei Scarlatina, mit 12 Sectionen des Gehörorgans. Zeitschr. f. Ohrenheilk. XXXVII. 2 u. 3. — Garret u. Washhorn, Systemat. bakteriolog. Untersuchungen des Rachens bei Scharlach. Annales de médecine et chirurg. infantil. 1899. — Gimmel, Ueber Scharlach beim Erwachsenen. Dissert. Zürich 1892. — Groenouw, Beziehungen der Allgemeinleiden zu Veränderungen des Sehorgans. (Graefe-Saemisch, Handb. d. ges. Augenheilk.) — Gordon, H. M., The bacteriology of Scarlatina. Brit. med. Journ. 1901. Vol. 1. — Goodall, W., Die Perforation des weichen Gaumens beim Scharlachfieber. Transact. of the Patholog. Society, London 1895. — Gottstein, A., Epidemiologische Studien über Diphtherie und Scharlach. Berlin 1895. — Haller, Deutsche med. Wochenschr. 1902. No. 34. — Hartmann, Arch. f. Hygiene. 1887. Bd. 7. — Hasenknopf u. Salge, Ueber Agglutination bei Scharlach. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 58. H. 1. — Heermann, Scharlach u. Ohr. Bresgens Sammlung zwangloser Abhandlungen aus dem Gebiete d. Nasen-, Ohren-, Mund- und Halskrankheiten. Halle 1901. — Hectoen, Ludw., Bacteriol. Examinat. of the Blood during Life in Scarlet fever with special reference. Streptococcaemia. Journ of the Americ. medic. Association. Marsh 1903. — Derselbe, Note on Typhoid fever and scarlet fever etc. The med. News. New-York 1903. — Henoch, Vorlesungen über Kinderkrankheiten. Berlin 1899. — Hesselbarth, Arch. f. Kinderheilk. V. 3 u. 4. — Heubner, O., Ueber die Scharlachdiphtherie und deren Behandlung. Sammlung klin. Vorträge von Volkmann. No. 322. 1888. — Derselbe, Bemerkungen zur Frage der Scharlach-Diphtheritis und deren Behandlung. Jahrbuch f. Kinderheilk. N. F. Bd. XXI. 1890. — Derselbe, Lehrbuch der Kinderheilkunde. Leipzig 1903. — Heubner u. Bahrdt, Zur Kenntniss der Gelenk-Eiterungen bei Scharlach. Berl. klin. Wochenschr. 1884. No. 44. — Heydloff, Ueber Ohrenkrankheiten als Folge und Ursache von Allgemeinkrankheiten. Inaug.-Diss. Halle 1876. — Hilpert, Ueber das konstante Vorkommen langer Streptokokken u. s. w. auf gesunden Tonsillen. Zeitschr. f. Hygiene u. Inf. 1899. — Hlava, Centralbl. f. Bakt. 1902. — Holzinger, E., Zur Frage der Scharlach-Diphtherie. Inaug.-Diss. München 1889. — Jackson, E., Brit. med. Journ. 1895. — Jamieson u. Edington, Observations on a method of prophylaxis and a investigation into the nature of the contagium of

scarlet fever. Brit. med. Journ. 1887. — Jehle, Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. XXII. 1901. H. 5. — Jochmann, Georg, Bakteriolog. und anatom. Studien bei Scharlach mit besonderer Berücksichtigung der Blutuntersuchung. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. LXXVIII und Mittheilungen aus den Hamburg. Staatskrankenanstalten. (Leopold Voss, Hamburg 1904.) — Derselbe, Die Bakterienbefunde bei Scharlach und ihre Bedeutung für den Krankheitsprozess. Habilitationsschrift. Breslau 1904. — v. Jürgensen, Theodor, Scharlach, Nothnagel's specielle Pathologie und Therapie. Bd. IV, III. Theil, 2. Abtheil. Wien 1896. — Kaufmann, E., Lehrbuch der speciellen pathologischen Anatomie. Berlin 1896. — Kendall, Brit. med. Journ. I. p. 1225. — Klebs, Handbuch der pathologischen Anatomie. 1868. — Klein, E., Report on a disease of cows prevailing ab a farm of which Scarlatina has been distributed along with the milk of cows. Report of the medic. officer of the Local-Governement Board for 1885-86. No. 8. — Derselbe, The etiology of scarlet fever. Proceedings of the Royal Society. Vol. XLII. 1887. — Kolisco u. Paltauf, Zum Wesen des Croups und der Diphtherie. Wien. klin. Wochenschr. 1889. No. 8. — Krause, Paul, Ueber den klin. Werth der bakteriologischen Harnuntersuchung. Habilitationsschrift. Breslau 1902. — Kühnau, Ueber die Pathologie und Symptomatologie einiger Proteusinjectionen. Berl. klin. Wochenschr. 1898. — Kurth, Ueber die Unterscheidung der Streptokokken und über das Vorkommen derselben, insbesondere des Streptoc. conglomeratus bei Scharlach. Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamt. 1891. Bd. VII. — Langhaus, Virchow's Arch. 1885. — Laprée, Revue mens. des mal. de l'enfance. R. générale. Fèvrier. 1901. — Leh, A case of scarlet fever with infect. endocardit. Medical chronic. 1893. September. — Lemoïne, Rôle du Streptocoque dans la scarlatine et ses complications. Arch. de méd. et de pharm. militaire. October 1899. — Lenhartz, S., Beitrag zur Kenntniss der Secundär-Infectionen bei Scharlach. Jahrb. f. Kinderheilk. XXVII. 1888. — Lenhartz, Herm., Erysipelas und Erysipeloïd. Wien 1899. — Derselbe, Die septischen Erkrankungen. Wien 1903. — Levis, Edinb. med. Journ. 1901. — Litten, Zur Pathologie des Scharlach. Charité-Annalen. 1882. Bd. 7. — Loeffler, Mittheilungen aus dem kaiserl. Gesundheitsamt. 1884. — Lubarsch, O., Die Streptokokkengruppen und die durch sie erzeugten Krankheiten. Ergebnisse der allgemeinen Pathologie u. s. w. von Lubarsch u. Ostertag. IIIf. 1896. — Marmorek, Annales de l'Institut Pasteur. 1895. — Derselbe, Die Arteinheit der für den Menschen pathogenen Streptokokken. Berl. klin. Wochenschr. 1902. No. 14. — Menzer, Ueber Angina, Gelenkrheumatismus, Erythema nodosum und Pneumonie, nebst Bemerkungen über die Aetiologie von Infectionskrankheiten. Berl. klin. Wochenschr. 1902. No. 1—2. — Merỳ und Lovrain, De l'action du sérum de Marmorek sur les streptocoques de la scarlatine. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1897. — Möller, J., Bacteriämie und Sepsis. Mittheilungen aus d. Grenzgeb. d. Med. und Chir. XII. Bd. 4. H. — Moser, Paul, Ueber die Behandlung des Scharlachs mit einem Scharlach-Streptokokken-Serum. Jahrb. f. Kinderheilk. 1903. 57. Bd. — Moser und Pirquet, Agglutination von Scharlach-Streptokokken durch menschliches Serum. 74. Versammlung deutscher Naturforscher u. Aerzte in Karlsbad. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1902. No. 41. — Nauwerk, Ueber acute Glomerulonephritis. Ziegler's Beiträge zur pathol. Anatomie. 1886. Bd. I. — Neumann, R. O., Bakteriologische Untersuchungen gesunder und kranker Nasen, mit besonderer Berücksichtigung des Pseudodiphtheriebacillus. Zeitschrift f. Hyg. u. Infectionskrankh. Bd. XL. 1902. Heft 1. — Pässler, Scharlach-meningitis. Münch. med. Wochenschr. 1899. No. 27. — Patin, Ueber Scharlach bei Verwundeten. Diss. Würzburg 1884. — Pospischill, D., Streptokokkencroup der Trachea bei septischem Scharlach. Jahrb. f. Kinderheilk. XLIV. — Pearce, R. M., The general infections and complications of diphtheria and scarlet fever. Journal of the Boston soc. of med. Science 1898. Vol. II. — Derselbe, Scarlet



fever, its bacteriology, gross and minute anatomy. Journal of the Boston soc. of the med. Sciences 1899. Vol. III. — v. Ranke, H., Zur Scharlachdiphtherie. Münch. med. Wochenschr. 1896. No. 42. — Raskin, Marie, Bakteriol. b. Scharlachfieber. The British medic. Journ. Febr. 1889. — Dieselbe, Klinische und experimentelle Untersuchungen über Secundärinfectionen bei Scharlach. Cent. f. Bact. Bd. V. 1889. No. 13 u. 14. — Dieselbe, Aetiol. der wichtigsten Complicationen des Scharlach. Wratsch 1888. No. 37—44. — Reiche, F., Beiträge zur Kenntniss der Diphtherie. Jahrbücher d. Hamburgisch. Staatskrankenanstalten. Bd. IV. 1893/94. — Reiner, Citirt nach Jürgensen, Scharlach in Nothnagel's spec. Pathologie u. Therapie. — Ricochon, Sur la pathogénie de la scarlatine. Gazette hebdomadaire. 1894. — Riedinger, Ueber des Auftreten von Scharlach bei Operirten und Verwundeten. Centr. f. Chirurgie. 1880. — Romberg, Ueber die Erkrankungen des Herzmuskels bei Typhus abdominalis, Scharlach u. Diphtherie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. XLVIII. — Saint Martin, Bull. de la Clin. Nat. Ophth. des Quince. Vingts II. No. 3. — Schabad, J. A., Die Diphtherie und der Diphtheriebac. bei Scharlach. Archiv f. Kinderheilk. Bd. XXXIV. 3. u. 4. Heft. 1902. — Seitz, Ueber Scharlach. Berliner klin. Wochenschr. 1897. No. 4. — Seitz, C., Ueber Scharlach. Münch. med. Wochenschr. 1898. — Sellner, Wiener klin. Wochenschr. No. 41. 1897. — Sittmann, G., Bakteriologische Blutuntersuchungen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. LIII. — Slavyk, Bakteriol. Blutbefunde bei infectiös erkrankten Kindern. Jahrb. f. Kinderheilk. 1901. Bd. LIII. Heft 5. — Smith und Sturge, Ueber die eitrigen Gelenk-Affectionen beim Scharlach. — Sörensen, Ueber Scharlach-Diphtheritis. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XIX. 1892. — Derselbe, Ueber Diphtheriebacillen und Diphtherie in Scharlachabtheilungen. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXIX. S. 250. — Derselbe, Ueber Scharlachnephritis. Zeitschr. f. klin. Medic. Bd. XVIII. — Stern, R., Volkmann's Sammlung klin. Vorträge. N.-F. 138. — Tangl, F., Zur Frage der Scharlach-Diphtheritis. Cent. f. Bakt. Bd. X. 1891. — Uffenheimer, Beiträge z. Klinik und Bakteriologie der Angina ulcero-membranacea. Münch. med. Wochenschr. 1904. No. 27. — Derselbe, Zusammenhänge zwischen Diphtherie u. Scharlach. Archiv f. Kinderheilk. Bd. XXXVII. 1903. — Uhthoff, Scharlach-Diphtherie der Conjunctiva. Verh. d. Ges. deutsch. Naturf. u. Aerzte. 68. Vers. zu Frankfurt a. M. II. 2. 1896. — Villa, Alf., Beitrag z. Studium der Scharlachangina. Archiv medico degli Ospedali civili di Genova. 1898. No. 1—3. — Wagner, E., Beiträge zur Kenntniss der acuten Morbus Brightii. Deutsch. Arch. f. klin. Medicin. Bd. XXV. — Weaver, Journal of Am. med. Association. Vol. V. 1903. — Williams, Diphtheria and Membran. affections of the throat. Americ. Journal of the medical. Sciences. Vol. 106. 1893. — Würtz und Bourges, Recherches bactériologiques sur l'angine pseudo-dipthérique de la scarlatine. Archive de médecine expériment. et d'anatomie pathol. 1890.

XXIV.

Aus der medicinischen Universitätsklinik in Giessen. (Director: weil. Geh. Med.-Rath Prof. Dr. F. Riegel.)

Ueber die Phosphate des Mageninhalts.

Von

Dr. **von Tabora,**

I. Assistenten der Klinik.

Durch nahezu eineinhalb Jahrzehnte haben in der Chemie des Mageninhalts die Phosphate als wichtige Fehlerquelle bei der Bestimmung der einzelnen sauren Factoren eine bedeutsame Rolle gespielt; vielfache Controversen haben die Verbreitung dieser Lehre gefördert, und so ist der Begriff der „sauren Phosphate" in allen klinischen Laboratorien, in denen der Untersuchung des Mageninhalts besondere Sorgfalt gewidmet wird, geläufig geworden.

Bis zum Jahre 1889 existirten in der Literatur nur einzelne, im Ganzen wenig beachtete Angaben über das Vorkommen von Phosphaten im Mageninhalt; in dieses Jahr fällt die erste Veröffentlichung Leo's[1]), in welcher er eine von ihm ausgearbeitete Methode mittheilte, „welche den qualitativen Nachweis von freier Säure resp. HCl und sauren Phosphaten, sowie deren quantitative Bestimmung in bequemer, von jedem Arzte ausführbarer und dabei exacter Weise gestattet." Die Methode gründete sich auf die Annahme, dass in einem Gemenge von freier Säure und sauren Phosphaten die erstere durch Behandeln mit $CaCO_3$ in der Kälte vollkommen neutralisirt wird, während letztere in ihrer Acidität nicht beeinflusst werden. Ihre Ausführung gestaltet sich bekanntlich folgendermaassen: 10 ccm Magensaftfiltrat werden nach Zusatz von Chlorcalcium — der aus später zu erörternden Gründen erfolgt — mit Benutzung von Phenolphtalein als Indicator titrirt. Eine zweite Probe des Filtrats wird mit $CaCO_3$ geschüttelt, rasch filtrirt, durch Kochen — nach einer später angegebenen Modification durch Einleiten eines Luftstroms — von der bei der Umsetzung gebildeten Kohlensäure befreit, gleichfalls mit $CaCl_2$ versetzt und in analoger Weise wie die erste Probe titrirt. Die Differenz der bei den Titrationen erhaltenen Werthe gab dann — falls vorher

1) Leo, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1889. No. 26.



etwaige organische Säuren durch Ausschütteln mit Aether entfernt waren — den Werth für freie Salzsäure. In seinem ein Jahr später erschienenen Lehrbuche: „Diagnostik der Krankheiten der Verdauungsorgane“[1]) beschrieb Leo die Methode in etwas modificirter Form und führte speciell an, dass der nach Neutralisation der freien — und locker an Eiweiss gebundenen, also der gesammten „physiologisch wirksamen“ — HCl bei der Titration erhaltene Werth für verbrauchte $^1/_{10}$ NaOH in Anspruch genommen würde von den sauren Phosphaten und anderen im Mageninhalt vorhandenen Verbindungen von schwach säureartigem Charakter.

Gegen die Richtigkeit der theoretischen Grundlage des Leo'schen Verfahrens wurden gewichtige Einwände von F. A. Hoffmann und Wagner[2]) erhoben, welche feststellten, dass, entgegen den Angaben Leo's, auch Verbindungen vom Typus NH_2PO_4 durch $CaCO_3$ in ihrer Acidität beeinflusst würden. Auf alle Einzelheiten der sich hieran anschliessenden Polemik zwischen Leo und Friedheim[3]) einerseits und Wagner[4]) andererseits einzugehen, liegt nicht im Rahmen meiner Ausführungen; eine befriedigende Lösung hat dieser Streit, wie auch Reissner[5]) hervorhebt, nicht gefunden. Nur so viel sei erwähnt, dass Leo und Friedheim die Thatsache der Beeinflussung saurer Phosphate durch $CaCO_3$ im Princip zugaben, sie jedoch practisch für bedeutungslos hielten, weil bei raschem Schütteln und Filtriren eine Umsetzung in diesem Sinne nicht erfolgt, und es doch in der Natur der Methode läge, schnell zu arbeiten. Demgegenüber muss jedoch bemerkt werden, dass „rasch“ erstens ein variabler Begriff und dann auch in diesem speciellen Falle nicht immer ohne Weiteres in die Praxis umzusetzen ist. Denn oft genug ereignet es sich, dass das Filtrat trübe abläuft und nochmals durchs Filter gegossen werden muss; dass dadurch die Zeitdauer wesentlich verlängert wird, ist klar. Und dass schon Minuten hierbei eine Rolle spielen, hat vor Kurzem Volhard gezeigt, der beim Verreiben einer Biphosphatlösung mit $CaCO_3$ schon nach 5—10 Minuten alles Biphosphat so weit neutralisiren konnte, dass beim Zufliessenlassen eines einzigen Tropfens einer $^1/_{10}$ Normallauge Phenolphtalein in tiefes Roth umschlug. Zur Erläuterung des eben Gesagten ist es nothwendig, in Kürze das Verhalten des Phenolphtaleins als Indicator bei der Titrirung saurer Phosphate zu skizziren.

Der Farbenumschlag des Phenolphtaleins tritt nämlich nicht, wie man meist annimmt, dann auf, wenn alles Salz vom Typus MH_2PO_4 in solches vom Typus M_2HPO_4 übergeführt ist; vielmehr tritt dieser Uebergang schon wesentlich früher ein, etwa wenn zwei Drittel des Salzes in Form

1) Berlin, Verlag von August Hirschwald.
2) F. A. Hoffmann, Centralbl. f. kl. Med. 1889. No. 46.
3) Leo und Friedheim, Pflüger's Arch. Bd. 48.
4) Wagner, Pflüger's Archiv. Bd. 50.
5) Reissner, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 48.



des einfach sauren Phosphats in der Lösung sind, also etwa da, wo Lakmus amphotere Reaction zeigt. Allerdings ist dieser erste Umschlag schwach roth, und erst die tiefe Rothfärbung zeigt uns den Punkt an, bei dem der nächste Tropfen zugesetzten Alkalis zur Bildung dreibasischen Phosphats führen würde. Nur bei Zugegensein von $CaCl_2$ verläuft die Titration anders, nämlich nach der Formel

$$2\ PO_4H_2K + 4\ NaOH + 3\ CaCl_2 = (PO_4)_2\ Ca_3 + 2\ HCl + 4\ NaCl + 4\ H_2O$$

d. h. das Phenolphtalein schlägt nicht wie sonst dann in tiefes Roth um, wenn alles Phosphat in einfach saures Salz, sondern erst dann, wenn es in neutrales Salz übergegangen ist; man verbraucht also genau die doppelte Anzahl ccm Lauge. Weil nun Leo annahm, dass der Mageninhalt in der Regel Kalksalze enthalte, die in der geschilderten Weise den Titer des vorhandenen Biphosphats auf das Doppelte steigern könnten, fügte er zum Magensafte vor und nach der Behandlung mit $CaCO_3$ gesättigte Chlorcalciumlösung, um so der Rücksichtnahme auf die supponirten Kalksalze überhoben zu sein.

Die Leo'sche Methode zur Säurebestimmung im Magensaft hat sich nicht einzubürgern vermocht, ebenso wenig wie irgend eines der sonst angegebenen Verfahren zur „exacten" Bestimmung der HCl. Immer mehr ist man zur Ueberzeugung gekommen, dass die Resultate dieser Methoden ihre verhältnissmässige Umständlichkeit nicht aufwiegen, dass der Gewinn zum Zeitverlust in keinem Verhältniss steht. Und damit wären wohl auch die „sauren Phosphate" in Vergessenheit gerathen, wenn nicht eine von der ursprünglichen abweichende Nutzanwendung der Leo'schen Methode ihnen zu neuer Bedeutung verholfen hätte. Jener Rest, der nach Abzug des nach Leo für freie und locker gebundene Salzsäure sowie für organische Säuren gefundenen Werthes von der ursprünglichen Gesammtacidität verblieb, wurde nämlich auf die sauren Phosphate allein bezogen, und so die Leo'sche Methode als ein bequemes Verfahren angesehen, um die jeweils im Mageninhalt vorhandenen Phosphate zu bestimmen. Auf diese Weise haben Strauss[1]), Rosenheim[2]) u. A. den Phosphatgehalt der Magensäfte zu bestimmen gesucht; ersterer fand so im nüchternen Secret Werte bis zu 10, nach Probefrühstück bis zu 14, nach Probemahlzeit bis zu 38 Aciditätsgraden. Diese Resultate dienten zur Erklärung für jene Fälle, in denen — bei Benutzung von Phenolphtalein als Indicator — eine im Vergleich zur freien HCl auffallend hohe Gesammtacidität sich fand. Dass durch diese Feststellung der Werth der titrimetrischen Bestimmung der Gesammtacidität wesentliche Einbusse erleiden musste, liegt auf der Hand; hatte man bislang für die klinische Alltagspraxis im freie HCl enthaltenden Magensafte ausser dieser nur noch die gebundene Salzsäure als sauren

1) Strauss, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 56.
2) Rosenheim, Deutsche med. Wochenschr. 1892. No. 14.



Factor ernstlich anerkannt und die sauren Salze ähnlich wie die organischen Säuren als quantité négligeable betrachtet, so rückte jetzt die incommensurable Grösse der sauren Phosphate in den Vordergrund acidimetrischer Würdigung. Nun muss allerdings hervorgehoben werden, dass die Fassung, in welche Leo in seiner ersten Mittheilung die Definition des Zweckes seiner Methode kleidete — ich habe sie eingangs im Wortlaut citirt — wohl danach angethan war, eine solche Auffassung zuzulassen. Doch hat Leo bereits in seiner zweiten Veröffentlichung die Definition entsprechend umformulirt, und späterhin[1]) noch nachdrücklich betont, die Voraussetzung, als würde durch die $CaCO_3$-Methode die Menge der Phosphate ermittelt, sei falsch; es sei ihm „niemals in den Sinn gekommen, etwas derartiges zu behaupten".

So sind denn in den angeführten Untersuchungen die Phosphate mit einer Methode bestimmt worden, deren eigener Autor ausdrücklich in Abrede gestellt hat, dass sie diesem Zwecke diene; und trotz der Erklärung Leo's haben die Phosphate nach wie vor als berücksichtigenswerthes Moment bei der Bestimmung der Gesammtacidität HCl-acider Magensäfte gegolten, bis in jüngster Zeit Volhard[2]) diesen Irrthum aufgedeckt und festgestellt hat, dass nicht die Phosphate, sondern die Peptone resp. Albumosen vermöge ihrer Eigenschaft, nicht nur Säure, sondern auch Alkali zu binden, die Steigerung der mit Phenolphtalein bestimmten Gesammtacidität verursachen. Gleichzeitig hat Volhard gezeigt, dass, wenn man Magensaft in der einen Portion nach der Leo'schen Vorschrift mit $CaCO_3$ behandelt und rasch filtrirt, während man eine zweite Portion 5—10 Minuten lang in der Reibschale mit $CaCO_3$ verreibt — durch welch letzteres Verfahren, wie oben erwähnt, die Phosphate vollständig neutralisirt werden — die bei der Titration der beiden Filtrate erhaltene Differenz den thatsächlich vorhandenen Phosphaten entspricht, da im ersten Falle Phosphate + Peptone die vorhandene Acidität bedingen, im zweiten die Peptone allein den sauren Rest bilden, der auch nach intensivster Behandlung der Magensäfte mit $CaCO_3$ stets — im Gegensatz zu reinen Phosphatlösungen — zurückbleibt. Die auf Phosphate zu beziehende Differenz wurde von Volhard äusserst gering gefunden, und entsprach in der Regel nur 3—7 Aciditätsgraden.

Mir selbst war schon vor längerer Zeit aufgefallen, dass bei Benutzung phosphorfreier Probemahlzeiten, wie der nach Gluzinski-Jaworski (2 zerkleinerte Hühnereiweiss ohne Dotter und 100 ccm Wasser) häufig das gleiche Verhältniss von freier HCl zur Gesammtacidität statthat, wie es von Strauss durch die Gegenwart der Phosphate erklärt worden ist; und um ein Urtheil über die durchschnittlichen und die maximalen Werthe, welche die Phosphate im Magensafte nach den ge-

1) Pflüger's Archiv. Bd. 51. S. 621.

2) Volhard, Münchener med. Wochenschr. No. 50. 1903.



bräuchlichen Probemahlzeiten überhaupt erreichen können, zu gewinnen, habe ich parallel mit den Volhard'schen Untersuchungen in einer grösseren Anzahl von Magensäften die Phosphate mit Hülfe bekannter analytischer Methoden zu bestimmen unternommen. Als Ausgangsmethode habe ich die alkalimetrische Methode nach Neumann[2]) gewählt: Ein gemessenes Quantum Magensaftfiltrat wird auf nassem Wege mit Schwefel- und Salpetersäure verascht, die Aschelösung verdünnt und aufgekocht. Hierauf wird nach Zusatz von Ammonnitrat auf 70—80° erhitzt, und mit Ammonmolybdat gefällt. Das Filtriren und Auswaschen geschieht durch Decantiren. Das ausgewaschene Filter und die Hauptmenge der Fällung wird in $^1/_2$ NaOH gelöst, das Ammoniak durch Kochen vertrieben und mit Phenolphtalein und $^1/_2$ Säure zurücktitrirt. Die Anzahl der verbrauchten ccm $^1/_2$ NaOH $\times$ 1,268 ergiebt die gesuchte Menge P_2O_5. Die Methode hat sich jedoch für meine Zwecke als zu umständlich erwiesen; schon das Veraschen, vollends das spätere Auswaschen des Niederschlages durch Decantiren, erfordern oft Stunden, bei unausgesetzter Ueberwachung. Ausserdem scheint bei dem der Veraschung voraufgehenden Einengen auf dem Wasserbade selbst bei Sodazusatz ein, wenn auch vielleicht nur geringer Theil der Phosphorsäure zu Verlust zu gehen. Auch das Eintragen des eingedampften Magensaftes in die Salpeterschmelze mit nachfolgendem Ausfällen des Phosphors durch Molybdaenlösung hat sich mit Rücksicht auf die Zahl der auszuführenden Untersuchungen nicht als geeignet erwiesen. So habe ich denn die auch von Rosenheim[3]) in einer kleinen Untersuchungsreihe verwendete Methode der Ausfällung als Magnesium-Ammoniumphosphat gewählt. Zur Ausführung derselben werden 10 ccm Magensaftfiltrat in ein Kölbchen abgemessen und unter Benutzung von Alizarin als Indicator mit $^1/_{10}$ Lauge neutralisirt. Dazu setzt man ca. 40 ccm Magnesiummischung (Magn. sulf. 8,0, Ammon. chlorat. 15,0, Liq. Ammonii caust. 40,0, Aq. dest. 80,0. Vor dem Gebrauch, namentlich nach längerem Stehen, zu filtriren, weil zuweilen ein Theil des Chlorammoniums aus der Lösung ausfällt) und schüttelt kräftig durch 4—5 Minuten. Es entsteht dabei ein äusserst feiner, staubförmiger bis wolkiger Niederschlag. Der Inhalt des Kölbchens wird quantitativ in ein Becherglas gebracht, und 24 Stunden stehen gelassen; dann durch ein kleines aschefreies Filter filtrirt, mit ammoniakalischem Wasser gewaschen, getrocknet, im Platintiegel verbrannt, geglüht und gewogen. Aus dem so erhaltenen Gewicht der pyrophosphorsauren Magnesia berechnet sich die Menge des Phosphorpentoxyds nach der Formel $Mg_2P_2O_7$: P_5O_2 = 1 : 0,63757. Es erübrigt dann nur noch die Umrechnung auf KH_2PO_4, um den Aciditätsgrad zu ermitteln.

Auch die für die Phosphorbestimmung im Harn so bequeme Methode der Urantitration habe ich für die vorliegenden Untersuchungen nutzbar

1) Neumann, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1900.

2) l. c.

zu machen gesucht. A priori schienen der Verwendung derselben für das Mageninhaltfiltrat keinerlei Bedenken entgegenzustehen, da nach Mercier die Gegenwart von Zucker oder Eiweiss — mit welchen Factoren im Mageninhalt natürlich besonders zu rechnen ist — die Fitration im Harn nicht stört, und auch die freie Salzsäure — wie man sich leicht durch Zusatz von solcher zum Harn überzeugen kann — nicht störend wirkt, vorausgesetzt, dass man eine entsprechend grössere Menge von Natriumacetat zusetzt. Das Uranphosphat wird dann zwar durch die Mineralsäure zum Theil gelöst, durch das essigsaure Salz aber wieder vollständig abgeschieden. Leider hat sich die so einfache Methode nicht als anwendbar erwiesen, weil ein Theil der im Magensafte vorkommenden Eiweisskörper durch die Uranlösung mitgefällt wird. Ich verhehle mir übrigens keineswegs, dass theoretisch auch die Ammoniak-Magnesia-Methode strengen chemischen Kriterien nicht Stand hält, weil beim Schütteln auch Kalk niedergerissen werden könnte; es müsste eigentlich der entstehende Niederschlag nach dem Glühen in Salpetersäure gelöst und nochmals — mit Molybdaenlösung — gefällt werden. Da aber im Magensaftfiltrate nach meinen Untersuchungen nur allergeringste Spuren von Kalk vorzukommen scheinen, ist der Fehler practisch bedeutungslos.

Schliesslich habe ich auch vergleichsweise in einer Reihe von Fällen die oben erwähnte Volhard'sche Modification des Leo'schen Verfahrens zur Bestimmung der Phosphate verwendet; die so erhaltenen Werthe waren im Allgemeinen zu niedrig, was nach der geschilderten Einwirkung des Calciumcarbonats auf die Biphosphate von vornherein wahrscheinlich war. Zudem wurde $^1/_{10}$ Lauge verwendet, die bei den geringen Mengen Phosphat, die in in je 5 ccm Filtrat enthalten waren, nur sehr approximative Bestimmungen zuliess. Eine schwächere Normallösung zu verwenden, empfahl sich jedoch nicht, da hierdurch die ohnehin geringe Schärfe des Indicators noch weiter beeinträchtigt wird.

Mit den angeführten Methoden habe ich insgesammt 122 Untersuchungen ausgeführt; um die tabellarischen Zusammenstellungen nicht unnöthig auszudehnen, beschränke ich mich darauf, die an 40 Magensäften erhaltenen Resultate, welche gleichzeitig die Grenzwerthe nach oben und unten enthalten, wiederzugeben.

Tabelle A.

Reiner Magensaft (bei Hypersecretio continua gewonnen).

Congo	Alizarin	Phenolphtal.	In 10 ccm P_2O_5	$= KH_2PO_4$	Acidität auf 100 ccm
1. 27	31	37	0,0023	0,00437	3,17
2. 35	38	42	0,0016	0,00304	2,16
3. 34	36	38	0,002	0,0038	2,74
4. 42	46	49	0,0014	0,00266	1,94

Tabelle B.

Magensäfte mit normaler, bezw erhöhter Acidität.

	P. F. oder P. M.	Zeit d. Aushebeg.	Congo	Alizarin	Phenolphtal.	In 10 ccm P_2O_5	$= KH_2PO_4$	Acidität auf 100 ccm
1. Gesunde Person	P. F.	1 h p.	38	48	55	0,0015	0,00285	2,06
2. Hyperacidität	„	1 h „	65	75	91	0,0033	0,00627	4,53
3. Hypersecretion	„	1 h „	74	77	84	0,0036	0,00684	4,95
4. do.	„	1 h „	75	78	85	0,0029	0,00551	3,98
5. do.	„	1 h „	60	62	70	0,0019	0,00361	2,6
6. Nerv. Dyspepsie	„	1 h „	30	32	41	0,0015	0,00285	2,02
7. Hyperacidität	„	1 h „	51	55	65	0,0051	0,00969	7,01
8. do.	P. M.	3 h „	70	78	98	0,0038	0,00722	5,2
9. do.	„	3 h „	75	101	130	0,0054	0,0103	7,45
10. Atonie	„	3 h „	35	60	84	0,0054	0,0103	7,45
11. Hypersecretion	„	3 h „	54	56	60	0,0026	0,0049	3,54
12. Gesunde Person	„	3 h „	35	52	71	0,0045	0,00855	6,15
13. Hyperacidität	„	3 h „	74	86	104	0,004	0,0076	5,47
14. do.	„	3 h „	74	97	116	0,0024	0,00456	3,24
15. Carcin. Pylorusstenose. Mot. Ins. II. Grades	P. F.	1 h „	26	30	46	0,004	0,0076	5,47
16. do.	Nüchtern ausgehebert		28	38	55	0,0029	0,0055	3,98
17. do.	P. F.	1 h p.	35	45	60	0,0034	0,0065	4,68
18. do.	P. M.	6 h „	64	74	98	0,0036	0,00684	4,95

Tabelle C.

Sub- und anacide Magensäfte.

	P. F. oder P. M.	Zeit d. Aushebeg.	Congo	Alizarin	Phenolphtalein	In 10 ccm P_2O_5	$= KH_2PO_4$	Acidität auf 100 ccm	
19. Gastritische Apepsie	P. F.	1 h p.	0	3	13	0,0058	0,011	7,35	Lakmus schw. sauer.
20. do.	„	1 h „	0	5	15	0,0034	0,00646	4,68	Milchsäure +, Lakm. sauer.
21. do.	„	1 h „	0	1,5	10,5	0,0066	0,0125	9.0	Milchsäure —, Lakm. amph.
22. Achyl.gastrica	„	1 h „	0	5	16	0,0066	0,0125	9,0	Milchsäure +, Lakm. sauer.
23. Carc.der klein. Curvatur	„	1 h „	0	1,5	8,5	0,0052	0,00988	7,13	
24. do.	„	1 h „	0	34	50	0,0084	0,0159	11,68	
25. Pyloruscarcin Mot. Ins. II.Gr.	„	1 h „	0	43	72	0,0084	0,0159	11,68	
26. Carc. d. Cardia	„	1 h „	0	24	36	0,0069	0,0131	9,36	
27. Achyl.gastrica	P. M.	3 h „	0	20	43	0,013	0,0247	18,0	
28. do.	„	3 h „	0	21	49	0,0096	0,0182	12,96	
29. do.	„	3 h „	0	22	42	0,0085	0,016	11,8	
30. Hypochylie	„	3 h „	0	56	68	0,0072	0,0136	9,36	
31. do.	„	3 h „	0	20	50	0,016	0,0304	21,6	
32. do.	„	2½h p.	0	30	55	0,0057	0,0108	7,23	
33. do.	„	3 h p.	0	23	54	0,0075	0,0142	10,08	
34. Pyloruscarcin. Mot. Ins. II.Gr.	„	3 h „	0	30	56	0,0072	0,0136	9,36	
35. do.	„	3 h „	0	22	48	0,0069	0,013	9,3	
36. do.	„	3 h „	0	18	38	0,0081	0,0154	11,08	

Verdauungsversuche.

1. 50 g Schabefleisch mit 250 ccm stark HCl-aciden Magensafts durch 36 Std. bei Körpertemperatur verdaut:

Congo	Alizarin	Phenol-phtaleïn	In 10 ccm P_2O_5	$= KH_2PO_4$	Acid. auf 100 ccm
0	76	150	0,0104	0,01976	15,084

2. 10 g Plasmon mit 120 ccm stark HCl-aciden Magensafts durch 48 Std. bei Körpertemperatur verdaut:

Congo	Alizarin	Phenol-phtaleïn	In 10 ccm P_2O_5	$= KH_2PO_4$	Acid. auf 100 ccm
0	55	104	0,0075	0,01425	10,08

Anmerkung: Mit Congo wurde stets bis zum völligen Verschwinden der Blaufärbung titrirt; damit ist allerdings die freie HCl „übertitrirt", weil Congo noch einen Theil der hydrolytisch dissociirten HCl anzeigt.

Aus der Tabelle A geht hervor, dass die im reinen Magensecret enthaltene Phosphatmenge äusserst gering ist. Die von mir erhaltenen Werthe weichen nicht erheblich von den von Schmidt[1]) gefundenen ab; die geringe Differenz erklärt sich wohl dadurch, dass Schmidt nur die Erdphosphate bestimmt hat, während seither in der Magenschleimhaut auch Alkaliphosphat nachgewiesen worden ist (Hammarsten).

Die Phosphate des Mageninhalts stammen demnach zum allergrössten Theile aus der eingeführten Nahrung. Wie aus Tabelle B ersichtlich, ist ihre Menge im Magen mit guter HCl-Production — nach den üblichen Probemahlzeiten — keineswegs erheblich.

Der von mir gefundene Maximalwerth für das Probefrühstück beträgt 0,0051 g P_2O_5 in 10 ccm Magensaftfiltat, für die Riegel'sche Probemahlzeit 0,0054 g P_2O_5, entsprechend einer Acidität von 7,5 bezw. 8 (auf 100 ccm). Würden die sauren Factoren des freie HCl enthaltenden Mageninhaltes sich lediglich (von organischen Säuren sehe ich zunächst ab) zusammensetzen aus freier + locker an Eiweiss gebundener HCl + sauren Phosphaten — und diese Annahme hat offenbar der Auffassung der Leo'schen Methode als eines Verfahrens zur Phosphatbestimmung zu Grunde gelegen —, so würde dieser acidimetrische Werth noch weiter sinken, falls man, wie wohl allgemein üblich, mit Phenolphtalein bis zum Eintritt des ersten Farbenumschlages titrirt; denn wie oben ausgeführt, ist in diesem Momente das eine Wasserstoffatom nur zum Theil vertreten, es ist neben einfachsaurem auch noch ziemlich viel (bis 40 pCt.) zweifachsaures Phosphat in der Lösung. Es würden also Aciditätswerthe von ca. 4—5 ccm $^1/_{10}$ NaOH (auf 100) resultiren. Ausgesprochene Differenzen zwischen Probefrühstück und Probemahlzeit haben meine Untersuchungen bei dieser ersten Gruppe nicht ergeben; im

1) Schmidt, Annalen der Chem. und Pharm. 1854. Bd. 16.



Grossen und Ganzen sind die Werthe bei Probefrühstück etwas niedriger. — Allerdings könnten auch die angeführten, nach dem wahren Phosphatgehalt berechneten Aciditäten eine Steigerung erfahren, falls, wie dies Leo annahm, Kalksalze im Mageninhalt anwesend wären; indessen ist es mir in zahlreichen Versuchen niemals gelungen, im Mageninhaltsfiltrate — durch Ansäuern der nach E. Neumann hergestellten Aschelösung mit Essigsäure und Ausfällen mit Ammonoxalat, nach vorgängiger Uebersättigung mit Amoniak — irgend nennenswerthe Mengen von Kalk zu finden. Die höchsten von mir in 100 ccm Filtrat gefundenen Werthe betrugen 0,0018—0,0023 CaO; in der Regel ergab schon die qualitative Prüfung ein negatives Resultat. Fehlt nun Kalk im Magensaftfiltrate, so muss es durch Zusatz von $CaCl_2$ zu letzterem gelingen, die gesammte, von sauren Phosphaten herrührende Acidität doppelt zu erhalten; und es gelingt dies in der That, wenn auch nicht ganz. Die letztere Thatsache erklärt sich offenbar dadurch, dass, worauf auch Wagner[1]) aufmerksam macht, bei der Titration die Einwirkung des Alkalis auf den zwei Drittel gesättigten phosphorsauren Kalk gegen Ende der Reaction so träge verläuft, dass man dieselbe meist für beendigt hält, ehe die erforderliche Menge Alkali zugefügt ist; auch wenn anscheinend schon eine bleibende Rothfärbung erzielt ist, pflegt sich diese oft nach einigen Minuten wieder aufzuhellen und nicht einmal durch unausgesetztes Schütteln während der Titration gelingt es, den Process wesentlich zu beschleunigen. Dieses Verhalten hat schon in reinen Phosphatlösungen statt; in noch weit höherem Maasse wird natürlich die Schärfe der Reaction bei der Titration von Magensäften beeinträchtigt, weil dieselbe hier nach den Volhard'schen Untersuchungen ausserdem noch durch die peptisch veränderten Eiweisskörper, deren quantitative Beziehungen zum Phenolphtaleinumschlag noch nicht endgültig festgelegt sind, beeinflusst wird.

Es können demnach die sauren Phosphate in freie HCl enthaltenden Magensäften eine erhebliche Fehlerquelle bei den gebräuchlichen Aciditätsbestimmungen nicht bilden; vollends können sie hier gegenüber dem Alkalibindungsvermögen der Albumosen und Peptone keine Rolle spielen. Anders im „anaciden" Magensaft. Die Phosphatmengen, die ich in solchen gefunden habe, sind fast durchwegs erheblich grösser als bei der ersten Gruppe, nach Probemahlzeit wiederum grösser als bei Probefrühstück; der von mir gefundene Maximalwerth betrug 0,016 g P_2O_5 in 10 ccm, entsprechend einer Acidität von 23,7 ccm $^1/_{10}$ NaOH auf 100 ccm Filtrat. Diese Thatsache ist gewiss sehr merkwürdig und es fällt schwer, eine befriedigende Erklärung dafür zu geben. Möglicherweise kommt hier in Betracht, dass bei Gegenwart von HCl alles Phosphat als zweifachsaures Salz vorhanden ist, und in dieser Form leichter resorbirt wird;

1) l. c.



vielleicht nimmt aber auch die Salzsäure als die „stärkere" Säure — die Phosphorsäure enthält nur ca. 30%, die Salzsäure mehr als die doppelte Anzahl „activirter" Ionen — alle vorhandenen basischen Affinitäten für sich in Anspruch. Versuche, durch Bestimmung des Phosphorstoffwechsels, speciell auch des zeitlichen Auftretens des Maximums der P_2O_5-Ausscheidung bei verschiedener Magensaftsecretion, der Lösung der Frage näher zu kommen, haben mir kein einwandfreies Resultat ergeben, hauptsächlich wegen der bekannten Beziehungen der Phosphorausscheidung zur Aufnahme von Kalk und Magnesia in der Nahrung. Aber selbst bei völlig gleicher, leicht analysirbarer Kost, variiren die Werthe individuell sehr erheblich. Dass aber die Menge der im Magensaftfiltrate enthaltenen Phosphate in der That auch bei ein und demselben Individuum in erster Linie vom Grade der Säurebildung abhängig, d. h. diesem umgekehrt proportional ist, dafür scheint mir der Fall 25 (Tabelle B) recht beweisend zu sein: Der Patient stand durch mehrere Monate in klinischer Beobachtung. Anfänglich war seine HCl-Production noch gut; die Phosphatmenge (Fall 15, Tabelle A) war gering. Allmählich sanken die Werthe für freie HCl — ohne dass gleichzeitig die Motilität eine Beeinträchtigung erfuhr — und als dieselbe vollständig fehlte, da betrug auch der Phosphatwerth mehr als das Doppelte des anfänglichen. Dass durch genau gleiche Versuchsanordnung — gründliche Reinwaschung des Magens vor Verabreichung der Probemahlzeit — die Fehlerquelle der bei der zweiten Untersuchung etwa zufällig vermehrten Stagnation ausgeschaltet wurde, braucht wohl kaum besonders erwähnt zu werden.

Wie schon erwähnt, ist nur bei Gegenwart von freier HCl alles Phosphat als zweifachsaures Salz vorhanden; im Magen des Anaciden überwiegt oft genug das einfach saure, namentlich nach Probefrühstück. Dass sich dies in der That so verhält, beweist z. B. Fall 21, Tabelle B — dem ich 4 analoge Fälle mit fast genau übereinstimmenden Werthen anreihen könnte — in welchem Lakmus amphotere Reaction zeigte. Die Acidität für Phenolphtaleïn entsprach fast genau der aus den gewichtsanalytisch bestimmten Phosphaten berechneten Gesammt-Acidität. Milchsäure fehlte, ebenso Fettsäuren; und so ist damit gleichzeitig — meines Wissens zum ersten Male — die Natur der amphoteren Reaction, die man gerade bei idiopathischer „Achylia gastrica" so häufig nach Probefrühstück findet, klargestellt.

Es sind also die Phosphate bei der titrimetrischen Bestimmung der Gesammtacidität von Magensäften, in denen freie HCl fehlt, wohl zu berücksichtigen, namentlich nach Probemahlzeit. Mit dieser Feststellung erscheint mir die differentielldiagnostische Bedeutung, die man bisher der Gesammtacidität für die Entscheidung der Frage „Carcinom oder Achylie?" zuschrieb, in dem Sinne, dass dem Carcinom eine wesentlich höhere Gesammtacidität zukommen sollte, wesentlich beeinträchtigt; bei beiden kann die Steigerung durch Phosphate bedingt sein. Wenn auch eine



niedrige Gesammtacidität nach klinischen Erfahrungen im ganzen gegen die Annahme eines Carcinoms sprechen wird, so beweist doch eine hohe nichts für eine solche, und die geringen Differenzen zwischen beiden Formen werden um so geringer werden, je mehr man sich daran gewöhnen wird, Probemahlzeiten nur nach vorheriger gründlicher Reinwaschung des Magens zu verabfolgen.

In einer letzten kleinen Untersuchungsreihe habe ich versucht festzustellen, wie sich die Beziehung zwischen der Eiweissverdauung und der nachweisbaren Phosphatmenge in vitro gestaltet. Wie die letzte Tabelle zeigt, sind auch hier die Phosphatwerthe nicht übermässig hoch und bilden nur einen sehr geringen Theil der hohen Gesammtacidität. Speciell den Verdauungsversuch mit Plasmon habe ich angestellt, weil verschiedene Autoren (Mayer, Strauss u. A.) nach Plasmondarreichung erhebliche, durch Phosphate bedingte Aciditätssteigerungen beobachtet haben wollten. A priori mochte dies mit Rücksicht auf den hohen Phosphorgehalt des Caseins wahrscheinlich erscheinen; bei der Verdauung desselben spaltet sich Paranuclein ab, das sich bei anhaltender Verdauung löst, Orthophosphorsäure und eine organische phosphorhaltige Säure bildet. Doch schwankt die Menge des abgespaltenen Paranucleins, wie v. Moraczewski[1]) gezeigt hat, je nach der Versuchsanordnung bedeutend und auch der Phosphorgehalt desselben variirt sehr erheblich. Dies im Verein mit der oben aufgestellten Hypothese des „Vertriebenwerdens" der Phosphorsäure mag wohl eine ausreichende Erklärung dafür bilden, dass es bei intacter HCl-Production selbst bei stark phosphorhaltiger Nahrung dennoch nicht zum Auftreten grösserer Mengen phosphorsaurer Salze im Mageninhalt kommt.

1) v. Moraczewski, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 20.



XXV.

Ueber Senkung und Agglutination von Blutkörperchen.

Von

Dr. med. **H. Brat.**

Bei Gelegenheit einer Arbeit „Ueber die Einwirkung von Eiweisskörpern auf die Blutgerinnung"[1]) konnte ich die Beobachtung machen, dass nach Injection von Eiweisskörpern, speciell von Pepton und von Gelatine, das dem Körper des lebenden Thieres entnommene Blut ein eigenthümliches Verhalten aufwies. Es zeigte sich, dass die Blutkörperchen schneller sich senkten als in Blutproben, welche vor der Injection entnommen und defibrinirt waren. Die zweite Eigenthümlichkeit bestand darin, dass die Blutkörperchen in Haufen zusammengeballt, d. h. agglutinirt erschienen, wenn man das Blut in dünnen Schichten betrachtete, im Gegensatz zu dem Verhalten des Blutes vor der Injection, welches in dünnster Schicht sich gewissermaassen als homogene Deckfarbe ausbreitete. Diese Thatsache legte die Annahme nahe, dass die beobachtete Agglutination und Senkung durch die gleichen Ursachen bedingt sei, nämlich durch einen Austritt von Globulinen resp. globulinähnlichen Substanzen aus den Blutkörperchen. Eine solche Annahme entsprach einerseits den von Biernacki ausgesprochenen Anschauungen über die Blutkörperchensenkung, andererseits den Kenntnissen über den Vorgang der Agglutination. Jedenfalls konnte in diesen eigenthümlichen Vorgängen eine chemische Reaction der Blutkörperchen auf die Injection von Eiweisskörpern erblickt werden, in deren Verlauf secundäre physikalische Aenderungen, welche schliesslich zur Agglutination und Senkung führten, naturgemäss eintreten mussten. In so weit diese Erscheinungen für die Erklärung der Gelatinewirkung herangezogen wurden, muss auf die erwähnte Arbeit verwiesen werden. Aber die Frage, ob in einem derartigen Verhalten der Blutkörperchen ein rein mechanischer oder ein primär-chemischer Effect vorliegt, soll im Anschluss an verschiedene Versuchsreihen hier erörtert werden.

Im Gegensatz zu der aufgestellten Annahme, dass in den erwähnten Vorgängen nach Injection von Eiweisskörpern biologische Erscheinungen vor-

1) Berliner klin. Wochenschr. 1902. 49 u. 50.



liegen, hat Moll[1]) in einer Arbeit angegeben, dass diese Erscheinungen mechanisch zu erklären seien und dadurch zu Stande kommen, dass die Blutkörperchen durch den noch vorhandenen Leim zusammengeklebt werden und in Klumpen zusammengeballt leichter zu Boden sinken. Der Erste, welcher den Einfluss der Gelatine auf Blutkörperchen ausserhalb des Organismus beschrieben hat, ist Sackur. Er wies nach, dass unter dem Einfluss der Gelatine in Blutaufschwemmungen die Blutkörperchen sich theils in Geldrollenbildung, theils in unregelmässigen Complexen conglutinirt zeigten. Zur Bantwortung der aufgeworfenen Frage schien es zweckmässig, den Einfluss verschiedener viscöser Lösungen, resp. Lösungen, deren Bestandtheile klebende Wirkung haben, zu untersuchen.

Zwar hat schon Gilardoni[2]) durch Zusatz von Substanzen, welche auf das Blut coagulirend wirken, Agglutination der Blutkörperchen erzeugen können, aber der auch von ihm schon mit Gelatine angestellte Versuch lässt sich nicht unter die Agglutinationsversuche mit eiweissfällenden Substanzen rubrificiren.

Die Versuche wurden in folgender Weise angestellt:

In gleich weiten Reagenzgläsern mit flachem Boden wurde zu 10 ccm verdünntem oder unverdünntem Pferde- oder Rinderblut 2 ccm

1. einer physiologischen Kochsalzlösung (0,75 pCt.);
2. einer 5proc. Peptonlösung (in physiologischer Kochsalzlösung);
3. einer 5proc. Gelatinelösung (in physiologischer Kochsalzlösung);
4. einer 5proc. Gummi arabicum-Lösung (in physiologischer Kochsalzlösung);
5. einer 5proc. Stärkelösung (in physiologischer Kochsalzlösung);
6. einer Lösung von 17 g Eierklar in 40 ccm Wasser jedes Mal auf 38° erwärmt[3]) hinzugefügt, d. h. es kam 0,1 g Substanz in 2 ccm Flüssigkeit auf 10 ccm verdünntes oder unverdünntes Blut. In den seiner Zeit angestellten Thierversuchen kam pro kg Thier 0,3 g Pepton, resp. 2 g Gelatine pro kg Versuchsthier in Betracht, d. h. ungefähr 0,3 g Pepton, resp. 2 g Gelatine pro 100 g Blut. Demnach übertrifft die in dem Reagensglasversuchen zugesetzte Peptonmenge, die in den Thierversuchen verwendete Quantität ca. um das Dreifache, während die Gelatinemenge um mehr als die Hälfte gegenüber der in den Thierversuchen in Betracht kommenden wirksamen Quantität zurückblieb. In den vor Erschütterung gehüteten, festgestellten Reagensgläsern, deren flüssiger Inhalt eine Gesammthöhe von 6,5 cm hatte, wurde nun die Senkung der Blutkörperchen beobachtet und die Höhe der blutkörperchenfreien, oberen Schicht zu einer bestimmten Zeit gemessen, nachdem zu Beginn des Versuchs durch starkes Schütteln eine innige Mischung der

1) Wiener klin. Wochenschr. No. 44. 1903.

2) Ref. Biochemisches Centralblatt. 1903.

3) Diese Temperatur ist nothwendig, um 5 proc. Gelatine- resp. Stärkelösungen flüssig zu erhalten.

zugesetzten Lösungen und des Blutes bewirkt war. Ausser diesen 6 mit Zusätzen beschickten Reagensröhrchen wurden noch zwei Proben des betr. verdünnten und unverdünnten Blutes beobachtet. Die in den folgenden Tabellen angegebenen Zahlen bedeuten die klare Schichthöhe über den gesenkten Blutkörperchen.

Pferdeblut (Gesammthöhe 6,5 cm) nach 3 Stunden:

unverdünnt		verdünnt (1 : 10 in 0,75 proc. Kochsalzlösung)	
Kochsalz	2,8 cm	Kochsalz	1 cm
Pepton	3,3 „	Pepton	1 „
Gelatine	3,2 „	Gelatine	5,8 „
Gummi arabicum	2,9 „	Gummi arabicum	5,8 „
Stärke	2,0 „	Stärke	4,8 „
Eierklar	3,2 „	Eierklar	1 „

Ohne Zusatz:

unverdünnt 2,7 cm — 1 : 10 in 0,75 proc. Kochsalzlösung verdünnt 0,4 cm

In diesem Versuch zeigte sich demnach, dass die Verdünnung des Pferdeblutes mit physiologischer Kochsalzlösung eine beträchtliche Verlangsamung der Senkung veranlasste, dass die Gelatine gegenüber dem Kochsalzzusatz in unverdünntem Blut eine geringe, aber von Pepton und Eierklar nicht wesentlich verschiedene Senkung erzeugte, dass dagegen in verdünntem Pferdeblut durch Gelatine, Gummi arabicum, Stärke eine ca. 6- resp. 5 mal grössere Beschleunigung der Senkung veranlasst wurde. Jedoch muss bemerkt werden, dass es sich schon um einige Tage altes, allerdings auf Eis aufbewahrtes Pferdeblut handelte.

Die folgenden Versuche wurden mit frischem Pferdeblut angestellt:

Pferdeblut (Gesammthöhe 6,5 cm) nach 35 Minuten:

unverdünnt		verdünnt (1 : 10 in 0,75 proc. Kochsalzlösung)	
Kochsalz	0,5 cm	Kochsalz	fast 0
Pepton	1 „	Pepton	0
Gelatine	2,2 „	Gelatine	6 cm
		Blutkörperchen fast völlig gesenkt.	
Gummi arabicum	2,2 „	Gummi arabicum	5,8 „
Stärke	0,2 „	Stärke	ca. 1 „
Eierklar	1,8 „	Eierklar	fast 0

Ohne Zusatz (15 Minuten):

unverdünnt	verdünnt (1 : 10 in 0,75 proc. Kochsalzlösung)
0,5 cm	0

Aus diesem Versuch ergiebt sich, dass in unverdünntem frischen Pferdeblut Gelatine und Gummi arabicum eine bedeutende Senkung der Blutkörperchen veranlasst haben, dass durch Stärke eine Verzögerung der Senkung in deutlicherer Weise, als im ersten Versuche erzeugt

worden ist, dass durch Eierklar ebenfalls in Uebereinstimmung mit dem ersten Versuche eine Beschleunigung bewirkt wird. Dagegen trat wieder im verdünntem Pferdeblut durch Gelatine und Gummi arabicum eine mindestens sechsfache Beschleunigung der Senkung auf, welche von Stärke nur in geringer Weise (1 cm) veranlasst wurde.

In einem weiteren Versuche, welcher in derselben Weise angestellt wurde, zeigte sich folgendes Ergebniss:

Pferdeblut:

unverdünnt	nach 20 Minuten	nach 30 Minuten
Kochsalz	0,7	1,5
Pepton	0,8	1,5
Gelatine	1,6	2,2
Gummi arabicum	1,6	2,2
Stärke	0,4	0,9
Eierklar	0,6	1,6

verdünnt (1 : 10 in 0,7 proc. Kochsalzlösung)	nach 35 Minuten
Kochsalz	fast 0
Pepton	fast 0
Gelatine	6 cm
Gummi arabicum	5,8 „
Stärke	1 „
Eierklar	fast 0

Nach 1 Stunde blutkörperchenfreie Schichthöhe bei Stärke 4 cm, Gummi arabicum und Gelatine 6 cm, in den übrigen Röhrchen $^1/_2$ cm.

Das Gesammtergebniss der Untersuchungen mit Pferdeblut ergab, abgesehen von der verhältnissmässig nur geringen Beschleunigung durch Gelatine und Gummi arabicum beim ersten Versuche mit altem Blut, ein vollständig übereinstimmendes Resultat: Durch physiologische Kochsalzlösung wird die Senkung der Blutkörperchen im Pferdeblut wesentlich verlangsamt, durch Gelatine und Gummi arabicum in sehr bedeutender Weise, sowohl in verdünntem, wie unverdünntem Pferdeblut beschleunigt. Durch Stärke wird in unverdünntem Pferdeblut eine geringe Verlangsamung und in verdünntem Pferdeblut eine wesentliche Beschleunigung bewirkt, während die Beschleunigung durch Eierklar in unverdünntem Pferdeblut geringer, in verdünntem 0 ist und schliesslich Pepton auf die Senkung der Blutkörperchen im Reagensglasversuche gar keinen oder keinen deutlichen Einfluss hat[1]).

Die folgenden Versuchsreihen wurden mit Rinderblut angestellt. Während zur Beobachtung der Verhältnisse im Pferdeblut nur kurze Beobachtungszeiten erforderlich waren, muss die Beobachtungsdauer für

1) Im Gegensatz hierzu hat Pepton im Thierversuch am Hunde eine bedeutende Wirkung; ein sicherer Beweis, dass für die Senkung der Blutkörperchen im „Peptonblut" nicht mechanische, sondern biologische Veränderungen in Betracht kommen.



Rinderblut sich über längere Zeiträume erstrecken, weil die Senkung der Blutkörperchen an und für sich eine sehr langsame ist.

Rinderblut:

unverdünnt (bis zum nächsten Tage)		verdünnt (nach 3 Stunden) 1 : 5	
Kochsalz	$^3/_4$ cm	Kochsalz	2—3 cm
Gelatine, keine Senkung		Gelatine (scharfe Grenze)	3 „
Pepton	$^1/_4$—$^1/_2$ „	Pepton	1—2 „
Gummi arabicum	$^1/_4$—$^1/_2$ „	Gummi arabicum	$^1/_2$—1 „
Stärke	$^1/_4$—$^1/_2$ „	Stärke	$^1/_2$—1 „
Eierklar	$^1/_4$—$^1/_2$ „	Eierklar	$^1/_2$—1 „

Aus diesem Versuche ergiebt sich, dass in unverdünntem Rinderblute Gelatine sicher keine Beschleunigung, eher eine Verlangsamung der Senkung, dagegen in verdünntem Rinderblute ebenfalls eine Beschleunigung bewirkt. Andererseits bewirkte Gummi arabicum, welches eine starke Senkung im Pferdeblute hervorrief, eine deutliche Verlangsamung der Senkung im verdünnten Rinderblute, in Uebereinstimmung mit Stärke, Eiweiss und Pepton. Für die Beurtheilung muss bemerkt werden, dass eine geringe Hämolyse in der Mehrzahl der Proben eingetreten war und dass es sich ebenfalls um nicht ganz frisches aufgefangenes Rinderblut handelte, ein Versuchsfehler, der in den folgenden Versuchen vermieden wurde.

Rinderblut nach $7^1/_2$ Stunden:

unverdünnt		verdünnt (1 : 10 0,75 proc. Kochsalzlösung)	
Kochsalz	fast 0	Kochsalz	13 mm
Pepton	fast 0	Pepton	10 „
Stärke	fast 0	Stärke	10 „
Gummi arabicum	fast 0	Gummi arabicum	8 „
Gelatine alb.	fast 0	Gelatine alb.	$5^1/_2$ cm
Eierklar	fast 0	Eierklar	8 mm

Ohne Zusatz:

unverdünnt	verdünnt (1 : 10 0,75 proc. Kochsalzlösung)
1 mm	13 mm

Am nächsten Tage beträgt die Senkung im unverdünnten Blute einige Millimeter, bei Gelatine fast 0.

Im verdünnten Blute:

Kochsalz	3,2 cm
Pepton	3 „
Gummi arabicum	3,0 „
Gelatine	6 „
Eierklar	3 „

Ohne Zusatz:

unverdünnt	verdünnt (1 : 10 0,75 proc. Kochsalzlösung)
2 mm	3 cm



Aus diesem Versuche folgt, dass die Gelatine auf unverdünntes Rinderblut eher eine die Senkung hemmende Wirkung besitzt, dass sie dagegen auf die Senkung der Blutkörperchen im verdünnten Rinderblut beschleunigend wirkt. Gummi arabicum bewirkte im unverdünnten und verdünnten Pferdeblut ebenfalls eine Beschleunigung der Senkung, dies ist aber im unverdünnten oder verdünnten Rinderblut nicht der Fall. Bezüglich beider Substanzen liegt ein abweichendes Verhalten des Rinderblutes vom Pferdeblut vor[1]). Der Einfluss von Pepton, Stärke und Eierklar liess sich bei der in grossen Zeiträumen geringen Senkung nicht ausreichend zahlenmässig bei Rinderblut differenziren, um über den Einfluss dieser Substanzen auf die Geschwindigkeit der Senkung ein Urtheil gewinnen zu könnnen. Dagegen zeigte sich, dass sich mit physiologischer Kochsalzlösung verdünntes Rinderblut bezüglich der Senkung durchaus umgekehrt verhielt wie Pferdeblut insofern, als die Senkung in mit physiologischer Kochsalzlösung verdünntem Rinderblut beschleunigt, während sie in verdünntem Pferdeblut verlangsamt war.

Schliesslich stellte ich noch einen Versuch mit älterem Rinderblut an, in welchem Gelatine in unverdünntem Blut in 24 Stunden gar keine Senkung hervorrief, in verdünntem Blut ausser der Gelatine noch Stärke und Eierklar eine, wenn auch geringere Senkung veranlassten, während Gummi arabicum auch hier keine Veränderung der Senkungsgeschwindigkeit hervorrief.

Die makroskopische Untersuchung des mit Kochsalzlösung verdünnten Blutes, in welchen die Senkung, sei es durch Gelatine, Stärke oder Gummi arabicum beschleunigt war, ergab Agglutination der Blutkörperchen. Jedoch war die Ballung in mit Stärke versetztem Blut grossklumpiger. Dieselbe verschwand schon durch den Druck des Deckglases auf den Objectträger, wie es zur mikroskopischen Betrachtung erforderlich ist — dieselbe fiel deswegen negativ aus; dagegen wiesen die mit Gelatine und Gummi arabicum beschickten Blutproben mikroskopisch vollständig die Erscheinung der Agglutination der Blutkörperchen auf.

Die Verschiedenheit des Verhaltens verschiedener Blutarten, wie dieselbe in den gewonnenen Resultaten angegeben ist, muss die Annahme

1) Moll hat den bemerkenswerthen Vorschlag gemacht, um die Senkung der Blutkörperchen zur Gewinnung von Serum zu beschleunigen, dem defibrinirten Blut Gelatine zuzusetzen. Bei der verhältnissmässig schnellen Senkung der Blutkörperchen im Pferdeblut dürfte ein solcher Zusatz ebenso wie ein solcher von Gummi arabicum nur in Ausnahmsfällen nothwendig sein. Für unverdünntes Rinderblut haben derartige Zusätze keinen Zweck. Dagegen dürfte es sich empfehlen bei Untersuchungen, in welchen es sich um eine bei manchen Blutarten schwer eintretende Sedimentation der Blutkörperchen handelt, dem defibrinirten, verdünnten Blut (1 : 10) Gelatine in Lösung (5 : 100) in dem Verhältniss Gelatine 1 : 100 verdünntes Blut hinzuzusetzen.



einer rein mechanischen Einwirkung der gemachten Zusätze als unrichtig erscheinen lassen.

Die mechanischen Verhältnisse, welche hier in Betracht zu ziehen wären, müssten a priori am nächsten dem Verhalten colloidaler Substanzen in Medien von hoher innerer Reibung sich anlehnen. Es ist hier speciell an das Verhalten von Suspensionen colloidaler Metalle in Medien von hoher innerer Reibung zu denken, welche in um so höherem Grade vor der Ausfällung, z. B. durch Zusatz von Salzen, geschützt bleiben, je höher der Viscositätsgrad der betr. Flüssigkeit ist. In eine in letzterer Beziehung aufgestellte fortlaufende Reihe viscöser Lösungen fügt sich auffallender Weise Albumin nicht ein[1]). In den mitgetheilten Versuchen, in welchen es sich um das Ausfallen der Blutkörperchen in Medien von höherer innerer Reibung handelt, hat sich das Verhalten der Blutkörperchen in denselben als umgekehrt, wie das der colloidaler Metalle gezeigt, so dass einfache mechanische Verhältnisse aus diesem Grunde jedenfalls schon nicht in Betracht kommen können.

Da in den Reagensröhrchen ausser der physiologischen Kochsalzlösung viscöse Lösungen von Substanzen in einer Concentration von 1 : 120 (bei Eierklar 8,5 : 120) vorlagen, wurde die relative innere Reibung dieser Flüssigkeiten festgestellt, indem die Ausflusszeit gleicher Volumina (100 ccm) der betr. Lösung aus einer 1 mm weiten, 20 cm langen Capillare bei 15° als Maass des Viscositätsgrades bestimmt wurde.

Ausflusszeit	Secunden	Viscositätsgrad 0,75 proc. Kochsalzlösung = 1.
Physiolog. Kochsalz-Lösung . .	205	1,000
1 : 120 Gelatine „ . .	280	1,366
1 : 120 Gummi arab. „ . .	223	1,088
1 : 120 Pepton „ . .	205	1,000
8,5 : 120 Eierklar „ . .	238	1,161
1 : 120 Stärke „ . .	210	1,024

Die Lösung der Gelatine, welche den höchsten Viscositätsgrad aufwies, führte, abgesehen von unverdünntem Rinderblut, zu einer sehr erheblichen Beschleunigung der Senkung in den vorgenommenen Versuchen. Der wesentlich hinter Eierklar bezüglich seines Viscositätsgrades zurücktretende Gummi arabicum bewirkte ebenfalls im Pferdeblut eine erhebliche Beschleunigung der Senkung, während dies im frischen Rinderblut nicht der Fall war. Eierklar dagegen nimmt ebenfalls eine Ausnahmestellung ein, da es, abgesehen von einer geringeren Wirkung im unverdünnten Pferdeblut, im Vergleich zu Gummi arabicum, trotz seines hohen Viscositätsgrades, keine Beschleunigung hervorruft. — Wenn demnach auch der Einfluss viscöser Medien auf die Senkung der Blutkörperchen

1) Berichte der deutschen chem. Gesellschaft. 1904. I. Arthur Müller, Ueber Suspensionen in Medien von hoher innerer Reibung.



eine Ueberlegenheit der äusserst viscösen Gelatine ergeben hat, ein Einfluss — der das Gegentheil des Einflusses bedeutet, den Gelatine auf colloidale Metalle in viscösen Medien besitzt, so lässt sich doch ein allgemeines Gesetz für das Verhalten der Blutkörperchen in viscösen Medien nicht aufstellen, wie einerseits die auch für colloidale Metalle vorhandene Ausnahmestellung des Albumin, andererseits das verschiedene Verhalten der Blutarten und der Verdünnungen derselben beweisen.

Eine Untersuchung, ob die Klebekraft der einzelnen Medien an den verschiedenen Resultaten betheiligt ist, dürfte in Anbetracht der für den vorliegenden Zweck unzureichenden Methoden der Prüfung ein zuverlässiges Resultat nicht ergeben können. Die vorstehenden Resultate über Blutkörperchensenkung und Agglutination rechtfertigt, einen Blick auf die Theorie des Agglutinationsvorgangs überhaupt zu werfen[1]).

Nachdem Gruber die Annahme gemacht hatte, dass die Agglutination der Bakterien darin bestehe, dass die äussere Schicht derselben aufquelle und die Bakterien an einander kleben, war von Kraus die Hypothese aufgestellt worden, dass die Bakterien mechanisch durch entstehende Niederschläge zusammengehalten würden. Es stellte sich aber heraus, dass diese mechanische Wirkung nur dann stattfindet, wenn aus den Bakterien Material in die umgebende Flüssigkeit gelangt war und dass andererseits das Heraustreten chemischer Bestandtheile aus den Bakterien zur Erzielung der Agglutination nicht erforderlich war, sondern dass eine Beeinflussung dieser in den Bakterien vorhandenen specifischen Substanzen durch die agglutinirende Substanz zur Erzeugung der Agglutination genügte. In dieser Beeinflussung liegt die erste chemische Phase des Vorgangs der Agglutination, in deren Gefolge die zweite Phase als physikalische Aenderung der Anordnung der Bakterien in ihren flüssigen Medien zu betrachten ist. Für das physikalische Verhalten der Bakterien ist das specifische Gewicht der Bakterien, die Beschaffenheit der Oberfläche, die Eigenschaft der Zwischenflüssigkeit in Betracht zu ziehen.

Die oben beschriebenen Versuche und die Analogie derselben zu dem Agglutinationsvorgang überhaupt, deuten darauf hin, dass auch hier primäre chemische Veränderungen in Betracht kommen, von denen das physikalische Verhalten der Blutkörperchen abhängt. Man ist nicht berechtigt, aus der Thatsache, dass es sich in obigen Versuchen zum Theil um Klebesubstanzen handelt, den Schluss zu ziehen, dass diese Wirkung nun eine directe ist, hierbei ist auf das verschiedene Verhalten des Gummi arabicum auf Rinder- und Pferdeblut hinzuweisen,

1) Neufeld, Zeitschrift für Hygiene. 1902.



sondern es handelt sich hier in erster Linie um eine Abhängigkeit von der specifischen, d. h. chemischen Eigenart der Blutkörperchen, welche bedingt, dass die viscöse Substanz entweder sofort einen Angriffspunkt hat oder durch ihre Einwirkung gewinnt. Die Natur dieser Angriffspunkte und Einwirkungen festzustellen, ist eine besondere Aufgabe. Jedoch kann man die Vermuthung aussprechen, dass die in Betracht kommenden biologischen Veränderungen vielleicht im grösseren Maasse als durch chemische, durch physikalisch-chemische Beziehungen veranlasst werden.

XXVI.

Aus der inneren Poliklinik des Krankenhauses der jüdischen Gemeinde (dirigirender Arzt: Professor Dr. Lazarus).

Ein Fall von sensorischer Ataxie der Augenmuskeln.

Von

Dr. **Hugo Feilchenfeld,**

Augenarzt in Berlin.

Ein 39jähriger Tabiker bietet folgendes Symptom:

Die Augen zeigen, parallel in die Ferne gerichtet, durchaus normale Einstellung. Convergenz für die Nähe wird exact ausgeführt, die Ueberführung von einem Convergenzgrad in einen anderen geht prompt vor sich bis auf einen Nahepunkt von 9 mm. Auch nach beiden Seiten, nach oben und nach unten folgen beide Augen einem bewegten Fixationsobject mit Sicherheit. Die conjugirten Blickbewegungen können beliebig mit Convergenzbewegungen verknüpft werden. Lässt man z. B. beide Augen geradeaus in die Ferne sehen, und nähert jetzt ein Fixationsobject auf der Gesichtslinie eines der beiden Augen, z. B. des rechten, so stellt sich das linke mit richtig abgemessenen Adductionsbewegungen auf das sich fortdauernd nähernde Object ein, während das rechte Auge, ganz wie es bei dem Normalen der Fall ist, seine Stellung beibehält. Dies setzt nach Hering eine exacte Aequilibrirung zwischen adductiver Convergenzinnervation und abductiver Seitenwendungsinnervation voraus, die also Patient durchaus zu leisten vermag. Selbst in schrägen Blickrichtungen folgen die Augen einem Fixationsobject, d. h. es ist die associative Verknüpfung von Hebung resp. Senkung, von Seitenwendung und von Convergenz möglich.

Auch gegenüber der folgenden schwierigeren Prüfung verhält sich Patient wie ein Normaler. Damit die Ueberführung von einer Blickrichtung in eine andere bei ihm exact zu Stande komme, ist es nämlich nicht nöthig, dass das beobachtete Object vor den Augen von seinem ersten Orte nach dem zweiten sich bewege. Es genügt, irgend ein Object, welches sich innerhalb des binocularen Blickraumes befindet, plötzlich zu exponiren, und Patient blickt dorthin, sobald es erscheint, wenn er vorher die entsprechende Aufforderung erhalten hat. Der Blick bedarf also des bewegten Objectes als Leitschnur nicht. Jeden Gegenstand im Zimmer kann Patient wie ein Normaler betrachten und den Blick von einem auf den anderen wandern lassen. Ebenso exact geht die Combination von Augen- und Kopfbewegungen vor sich.

Ein Object wird fixirt, und man lässt nun active oder passive Kopfbewegungen ausführen. Patient vermag unter diesen Umständen die Fixation festzuhalten und die Bewegungen des Kopfes durch entgegengesetzte Blickbewegungen auszugleichen. Ferner vermag er ein stark seitlich gelegenes Object, wenn die Blickbewegung nicht mehr hinreicht, noch zu fixiren, indem er die Bewegung des Kopfes zu Hülfe nimmt.

Er beherrscht also die Combination der Blick- und Kopfbewegungen, sowohl der vicariirenden als der compensirenden.

Kurz, die schwierigsten Aufgaben des binocularen Sehens löst Patient mit vollendeter Exactheit; man würde nicht vermuthen, dass in dieser Beziehung ein Unterschied zwischen ihm und dem Normalen besteht. Das Bild ändert sich aber, wenn ich Patienten in etwas anderer Form vor die einfachste Aufgabe des Binocularsehens stelle: „Sehen Sie nach rechts". Patient verfällt darauf in eine maximale Convergenzbewegung, wie er sie vorher bei der willkürlichen Fixation eines nahen Gegenstandes gar nicht aufbringen konnte. Beide Augen scheinen sich gegenseitig anzustarren. In dieser Stellung bleiben sie. Während nun das linke ja nach der richtigen Seite gewendet ist, macht das rechte Auge verzweifelte Anstrengungen, aus seiner verkehrten Linkswendung herauszukommen und ebenfalls in die Rechtswendung überzugehen. Es gelangt zwar in Form horizontaler nystagmischer Zuckungen mehr oder weniger nach rechts, verfällt aber immer wieder in die Convergenzstellung zurück. Das Bild wiederholt sich bei der Aufforderung: „Sehen Sie nach links" oder „Sehen Sie nach oben" oder „Sehen Sie nach unten". Immer derselbe Convergenz„krampf" mit dazwischen mehr oder weniger deutlich auftretenden aber vergeblichen Versuchen, die verlangte Stellung einzunehmen oder zu behaupten. Die Convergenz wird im Allgemeinen so lange beibehalten, bis ich Patienten auffordere, sich irgend einen Gegenstand anzusehen, oder bis sich die Aufmerksamkeit von selbst auf einen Gegenstand hinlenkt, worauf ohne weiteres die richtige Einstellung erfolgt, und man hat den Eindruck, als ob gewissermaassen ein Zauber gelöst ist.

Während also Anfangs die schwierigsten Aufgaben des Binocularsehens ausgeführt wurden, steht Patient jetzt den einfachsten hülflos gegenüber. Welch ein überraschend verschiedenes Resultat, obgleich der Unterschied im Versuch kaum ein physiologischer, nur ein psychologischer zu nennen ist! Das eine Mal hat Patient ein rechts befindliches Object zu betrachten, das zweite Mal das Auge nach rechts zu wenden, ohne dass man ausdrücklich die Betrachtung eines bestimmten Objectes fordert. Er braucht ja nur zu dem Hülfsmittel zu greifen, dass er sich selbst ein solches rechts gelegenes Object aufsucht, um sich auch bei dem zweiten Versuch aus aller Verlegenheit zu befreien. Erst im Dunklen, wenn Fixationsobjecte nicht mehr existiren, würde dann der Gegensatz zwischen ihm und dem Normalen offenbar werden.

Wo haben wir die Ursache oder die anatomische Grundlage dieser eigenartigen Störung zu suchen? Die Augenmuskeln selbst, die zuleitenden Nerven, deren Kerne sind intact; denn die Beweglichkeit beider Augen erscheint, objectiv geprüft, allseits normal. Auch subjectiv keine Diplopie, sondern, wie mittelst stereoskopischer Prüfung festgestellt wurde, binoculares Einfachsehen. Ferner sind die Coordinationscentren intact[1]) und ebenso die höheren Centren, welche die Beziehung zwischen den empfangenen sensorischen (Gesichts-) Eindrücken und den von den Coordinationscentren ausgehenden motorischen Impulsen regeln; denn, wie wir festgestellt haben, ist in keinem Theile des binocularen Blickraumes die Fähigkeit gestört, den inneren Blickpunkt mit dem äusseren in Uebereinstimmung zu bringen oder einfacher ausgedrückt: einen Gegenstand, der die Aufmerksamkeit auf sich zieht, zu fixiren.

Dieser Act könnte ja freilich ganz unter Ausschaltung des be-

1) Wir werden später sehen, dass dies nicht im vollen Umfange gilt. Doch bleibt das für die principielle Auffassung des Falles ausser Betracht.



wussten Willens allein auf dem gebahnten Wege des Reflexes vor sich gehen; denn ein festgeketteter Reflexmechanismus veranlasst bekanntlich die Augen, sich jedes Mal auf den in die Aufmerksamkeit tretenden Punkt des Sehfeldes einzustellen. Bei der Compensation der Kopfbewegungen durch Augenbewegungen ist es sogar sicher, dass dieselben vom Willen unabhängig, reine, von den Bogengängen des Labyrinths ausgelöste Reflexwirkungen sind. Und da diese Fähigkeit hier erhalten ist, wäre man geneigt auch die im Uebrigen intacte Fähigkeit, die Patient uns bei der Fixirung gezeigt hat, in ähnlicher Weise zu erklären. Man würde sich damit auf folgenden Standpunkt stellen: Nicht vermöge eines Willensimpulses wendet Patient den Blick einem rechtsseitig gezeigten Objecte zu, sondern dadurch, dass es gezeigt wird und noch obendrein die Aufforderung ergeht, es zu betrachten, lenkt sich die Aufmerksamkeit und somit von selbst die Blickrichtung auf dasselbe hin. Fordere ich dagegen „Sehen Sie nach rechts“, so fehlt der Gesichtseindruck, der die Aufmerksamkeit fesseln und den Reflex auslösen hönnte. Ohne die Hülfe des Objectbildes ist ein höher centrirter Willensact nöthig, um die geforderte Bewegung auszuführen. Dieser ist gestört, also entweder jenes höhere Centrum selbst oder die Bahn, auf welcher die Vermittelung zwischen diesem und den niederen Coordinationscentren verläuft.

Ich möchte an dieser Stelle einen Fall von associirter Blicklähmung Bielschowsky's[1]) erwähnen, der mir erst nach Vollendung des Manuskripts zu Gesicht gekommen ist. Das linke Auge kann garnicht, das rechte unvollkommen nach links bewegt werden. „Gegen die Annahme, dass Kern oder Wurzel des linken Abducens sowie die benachbarte, dem rechten Internus den Impuls zur Linkswendung zuführende Bahn beschädigt ist, spricht der Nachweis der erhaltenen **reflectorischen** Erregbarkeit der Linkswender: Patientin hat ein Object andauernd zu fixiren, sie vermag passive Kopfbewegungen durch Augenbewegungen exact zu compensiren.“ . . . „Während der monatelangen Beobachtungszeit waren keine wesentlichen Aenderungen der Motilität zu constatiren“. . . . „Um so überraschender wirkte daher die zunächst ganz zufällig gemachte Beobachtung, dass Patientin bei ruhig gehaltenem Kopfe einem von rechts langsam nach links bewegten Objecte zu folgen vermochte. Bei der blossen Aufforderung, „nach links“ oder auf einen bestimmten linksseitigen Gegenstand zu blicken, bringt nur das rechte eine gewisse Linkswendung zu Stande. Sobald aber das Object nach links bewegt wird, folgen beide Augen in gleichem Maasse und in gleicher Richtung[2])“.

Das ist also ein Fall, der zwar in den Einzelheiten von dem unseren abweicht, aber das mit ihm gemeinsam hat, dass die Blickbewegung

1) Münchener Medicin. Wochenschr. 1903. S. 1668.

2) Abgekürzt wiedergegeben.

unter gewissen Bedingungen durchaus normal, dagegen bei einer anscheinend ganz unwesentlichen Aenderung der Versuchsanordnung gestört ist. Normal ist sie 1. bei der stets reflectorischen Compensation von Kopfbewegungen durch Augenbewegungen, 2. bei Verfolgung eines bewegten Objectes. Nicht normal ist sie, wenn 3. ein Object im lädirten Blickfeld gezeigt wird, 4. der Befehl ertheilt wird, das Auge in die Richtung des lädirten Blickfeldes zu bewegen. Wir erinnern uns, dass unser Patient nicht nur in Fall 1 und 2, sondern auch noch in Fall 3 normale Verhältnisse und erst in Fall 4 eine Störung zeigte.

Bielschowsky lässt nun selbst seine anfängliche, auf der ersten unvollkommenen Beobachtung gegründete Annahme fallen, dass hier ein blosser Gegensatz zwischen reflectorischer und willkürlicher Blickbewegung bestehe und spricht auf Grund seiner auch im Falle 2 festgestellten Störung jetzt von „einer verschiedenartigen Reaction der Linkswender auf Willensimpulse". „Oder ist die Leistung des gelähmten Muskelpaares bei der soeben beschriebenen Prüfung nicht auf willkürliche Innervation sondern — analog der Reaction auf passive Drehung des Kopfes — auf eine reflectorische Erregung zurückzuführen? Man begegnet in der Literatur der Auffassung, dass die Erregungen des optischen direct auf den oculomotorischen Apparat übertragen werden (optische Reflexbahn). Stände in der That eine solche Bahn selbstständig neben der „Willensbahn" für die Augenbewegungen, so könnte man sich bei Unterbrechung der letzteren ganz gut eine (reflectorische) Erregung der Seitenwender durch Gesichtseindrücke vorstellen[1])." So gelangt also Bielschowsky zu demselben Erklärungsversuch, den auch wir als möglich hingestellt haben, dass die Bewegung, wo sie gelingt, eine reflectorische sein könnte. Aber er verwirft ihn principiell. „Eine derartige Annahme ist unzulässig. Denn bei der einen wie bei der anderen Untersuchungsmethode — d. h. bei Fall 2 ebenso wie bei 3 und 4 — handelt es sich um willkürliche Innervationen, die dadurch ausgelöst werden, dass Gesichtseindrücke Gegenstand der Aufmerksamkeit werden, also erst zur Hinrinde gelangen, bevor sie Einfluss auf den motorischen Apparat der Augen gewinnen." Es scheint mir nun freilich nicht erwiesen, dass jene Blickbewegungen, weil sie die Inanspruchnahme der Aufmerksamkeit zur Voraussetzung haben, schon dadurch als willkürliche charakterisirt sind. Finden wir mit Mach[2]) „das Charakteristische der Willkürhandlung zum Unterschiede der Reflexbewegung darin, dass das reflectirende Subject das Bestimmende derselben in den eignen Vorstellungen erkennt, welche diese Handlung anticipiren", so werden wir neben den willkürlichen und beabsichtigten Blickbewegungen auch solche zugeben, bei denen die vorbereitenden Gefühle der Entscheidung und Ent-

1) Wörtlich citirt.

2) Mach, Analyse der Empfindungen. Jena 1900.



schliessung fortfallen, die also triebartig erfolgen und einen fliessenden Uebergang bilden zwischen den rein willkürlichen und rein reflectorischen Bewegungsarten, je nachdem der bewusste Wille mehr oder weniger in den Vordergrund tritt. An sich ist, was wir oben als möglich angenommen haben, durchaus denkbar, dass ein die Aufmerksamkeit stark in Anspruch nehmendes Object die Augen unwillkürlich, ohne Vermittelung des Willens zu sich hinüberzieht[1]). Dann ist aber auch ferner denkbar, dass diese triebartige Form der Blickbewegung noch erhalten und die höher centrirte willkürliche unterbrochen ist, zumal wenn, wie bei unserem Patienten, die Psyche nicht vollkommen intact geblieben ist.

Immerhin hat dieser Erklärungsversuch einer nach allen Richtungen intacten Fähigkeit zur Fixation nicht viel innere Wahrscheinlichkeit für sich. Und ein anderes Symptom spricht dagegen: Schon gelegentlich der Gesichtsfeldprüfung zeigte sich, dass Patient ganz gut einem seitlich gelegenen Gesichtsobject seine Aufmerksamkeit zuwenden kann, ohne es foveal zu fixiren. Die Psyche des Patienten vermag also, wie es bei jedem verständigen Erwachsenen der Fall ist, jenen Trieb zu überwinden, der zur directen Betrachtung des beachteten Objectes anregt. Sein Wille ist stark genug, um die Fixation eines bestimmten Punktes festzuhalten, auch wenn demselben der wesentliche Theil der Aufmerksamkeit nicht zugewendet ist, und auf die Fixation eines andren Punktes zu verzichten, obgleich demselben der wesentliche Theil der Aufmerksamkeit zugewendet ist: Der Aufmerksamkeits„reflex“ ohne den Willen wirkt nicht blickrichtend, der Wille ohne den Aufmerksamkeits„reflex“ wirkt blickrichtend.

Auf Grund dieser neu festgestellten Thatsache können wir noch einen Schritt weiter gehen: Auch die Centren des bewussten Willens, von welchen die Absicht, eine bestimmte Augenbewegung auszuführen, ausgeht, sind intact sowie die Bahnen, welche von diesem zu den erwähnten niederen Centren führen. Kurz der ganze centrifugale Weg für die Augenbewegung von der grauen Rinde bis zum Muskel functionirt in normaler Weise. So gelangen wir von selbst dahin, die Störung auf dem centripetalen Theile der Bahn zu suchen.

Hier kommen für die Augenbewegung die sinnliche und die sensible Zuleitung in Betracht. Die Prüfung von Sehschärfe und Gesichtsfeld ergiebt, dass die erstere normal ist, und durch unsere ganzen Feststellungen und Darlegungen ist klar geworden, dass auch die Beziehung zwischen ihr und der centrifugalen Bahn normal ist. Es handelt sich also um eine Laesion im sensiblen Theile der centripetalen Bahn, um eine „sensorische Ataxie“ der Augenmuskeln.

„Ataxie ist das Symptom einer Störung in dem harmonischen und zweckmässigen Zusammenwirken der Musculatur und kann erzeugt werden

1) Vgl. die Anmerkung auf S. 396.



1. durch Veränderung der Gehirntheile, die Sitz des Coordinationsvermögens sind; 2. durch Störung der mit diesen Theilen in Verbindung stehenden Leitungsbahnen[1])." Bei spinalen Erkrankungen ist die zweite Ursache die Regel, und wir haben in unserem Falle die erste Möglichkeit bereits ausgeschaltet. Die von Leyden begründete sensorische Theorie der Ataxie mag hier an der Hand der Ausführung der beiden Autoren kurz dargelegt werden: Die einfachsten Muskelsynergien sind im Rückenmark selbst centralisirt. Diese Synergien werden zusammengefasst und beherrscht von höheren und höher gelegenen Centren und unterstehen in letzter Instanz den Rindencentren, den Organen der Wahl, der willkürlichen Veränderung und Combination der Muskelassociationen. Durch die Thätigkeit dieser kommt es zu den gewählten Combinationen, welche darin bestehen, dass beliebig intendirte Bewegungen ausgeführt, Bewegungsvorstellungen realisirt werden. Dazu müssen die Erregungsstärken der zur gemeinsamen Action verknüpften Muskeln willkürlich vertheilt, ferner auch während des zeitlichen Ablaufs der Bewegung, selbst wenn die Form derselben sich nicht ändert, die Innervationen variirt werden, weil die mechanischen Bedingungen der Zugrichtungen, der Rotation und der statischen Momente andere werden und der bereits verkürzte Muskel relativ stärkerer Impulse bedarf, um in der bisherigen Weise die Locomotion fortzuführen.

Die Wahl der zu ertheilenden coordinatorischen Innervationen ist nun so zu verstehen, dass es darauf ankommt, die auszuführende Bewegung einer vorgestellten gleich zu machen. Der psychologische Vorgang ist folgender: Eine Bewegungsvorstellung taucht auf, welche zum Theil aus einer optischen Lagevorstellung, zum Theil aus Erinnerungsbildern von Bewegungsempfindungen besteht. Durch den Willensimpuls wirkt die Bewegungsvorstellung auf das motorische Feld; centrifugale Entladungen führen su Muskelkontractionen und Locomotionen, diese zu kinästhetischen Empfindungen, vermittelst derer wir auch unter Ausschaltung des Gesichtssinnes controliren können, ob die in Ausführung begriffene Bewegung der vorgestellten entspricht.

Man braucht diese Anschauungen, die uns bei der Erklärung der Ataxie, z. B. des Beines, geläufig sind, nur auf das Auge zu übertragen, um für unseren, zunächst so auffallenden Symptomencomplex Verständniss zu gewinnen. Die kinästhetischen Empfindungen, vermittelst derer wir auch unter Ausschaltung des Gesichtssinnes controliren können, ob die in Ausführung begriffene Bewegung der vorgestellten entspricht, sind erloschen; daher bei Ataxie des Beines die völlige Unfähigkeit, dasselbe irgendwie im Dunklen zu bewegen; und dieselbe Hilflosigkeit zeigt unser Patient im Dunklen bei der Augenbewegung.

1) v. Leyden u. Goldscheider, Erkrankungen des Rückenmarks in Nothnagel's Handbuch.



Immerhin giebt diese Parallele zunächst noch keine Erklärung, warum unser Patient im Dunklen — resp. im Hellen nur unter gewissen Umständen — die Augen falsch bewegt; denn im Gegensatz zur Bewegung des Beines kann und konnte er doch niemals die Bewegung seiner Augen „sehen", durch den Gesichtssinn controliren. Sehen können wir hingegen alle den Erfolg unserer Augenbewegung, wenn die Objecte der Aussenwelt auf unserer Netzhaut sich wiederspiegeln und wir an ihrer Bildbewegung die Bewegung unserer Augen constatiren. Sobald jene sinnlichen Eindrücke ausgeschaltet sind, können wir offenbar nur noch durch kinästhetische Empfindungen feststellen, ob „eine in Ausführung begriffene Augenbewegung der vorgestellten entspricht". Und wenn Patient, der sich im ersten Falle wie ein Normaler verhält, im zweiten ganz versagte, so erklärt sich dies eben in einem Ausfall der entsprechenden kinästhetischen Empfindungen, einer sensoriellen Ataxie der Augenmuskeln.

Es ist hier einzuschalten, was ich, um die Darstellung übersichtlicher zu machen, bei der Entwicklung dem Symptomencomplexes fortliess, dass auch dann, wenn Fixationsobjecte vorhanden waren, geringere Abweichungen der Motilität gegenüber dem Normalen sich zeigten, und zwar bei allen extremen Blickexcursionen in Form nystagmischer Zuckungen; bei schrägen kam aber zuweilen sogar jener Convergenzkrampf zu Stande, freilich nur, wenn das Object jenseits der Grenzen gezeigt wurde, die man für den binocularen Blickraum annimmt, also die Möglichkeit einer deutlichen Objectabbildung nicht mehr gegeben war. Auch dann liess sich die Störung vermeiden, wenn man das Auge an der Hand des Objectes in die Schrägstellung überleitete; sie kam jedoch zu Stande, wenn man das Object in extremer Schräglage plötzlich zeigte. Gerade dieser Ausnahmefall beweist die Unentbehrlichkeit des sinnlichen Eindruckes für die Motilität. So lange dieser in genügend deutlicher Form vorhanden ist, kommt gar keine Störung des Sehactes zu Stande.

Ausfall der kinästhetischen Empfindungen der Bewegungsorgane des Auges bringt also wohl eine Störung des Blickactes aber gar keine Störung des Sehactes mit sich, der Patient bemerkt den Ausfall nicht, und der Untersucher entdeckt ihn nur gelegentlich bei dem Kranken, der ihn wegen anderer Beschwerden aufgesucht hat. Wenn Patient etwas sehen will, kann er es ohne Mühe sehen, er sieht nicht doppelt, auch während des Convergenzkrampfes nicht; denn dann ist eben seine Aufmerksamkeit überhaupt nicht den Aussendingen zugewendet; die Augen stehen dann auch in einer so extremen Einwärtsstellung, dass auf den centraleren Netzhauttheilen sich Aussendinge gar nicht abbilden können; und sobald er die Aufmerksamkeit den Aussendingen zuwendet, tritt auch Normalstellung ein. Wir können also schliessen, dass für das Sehen die kinästhetischen Empfindungen bedeutungslos sind

und erst Bedeutung gewinnen, wenn die Augen in einen Zustand gelangen, in dem ihre Function nicht in Kraft tritt, wenn sie nicht zu „sehen" haben. Eine Kenntniss der Augenstellung als solcher, wie sie nur durch kinästhetische Empfindungen vermittelt werden könnte, kann also nicht die Vorbedingung einer richtigen Raumlocalisation sein. Nicht aus der Kenntniss der Augenlage „schliesse" ich auf die Lage eines Aussenobjects, welches sich in dem Auge abbildet; sondern es verhält sich gerade umgekehrt, ich „messe die Grösse der willkürlichen Augenbewegung an der Wanderung der Dinge über meine Netzhaut". . . . . .
„Habe ich eine Augenstellung willkürlich hervorgerufen, so weiss ich freilich im Voraus die Richtung und ungefähre Grösse der Bewegung; sonst hätte ich eben die Bewegung nicht wollen können, und sowohl die Richtung als das ungefähre, zu einer bestimmten Bewegungsgrösse nöthige Kraftmaass wird durch den Willen bestimmt, ob aber ausgeführt, ist Sache der Augenmuskeln, und wenn ich nicht mit meiner Netzhaut sehen könnte, so wüsste ich nichts über die Vollstreckung meines Willens und könnte sie nicht leiten." [1])

So kommt es, dass trotz der hochgradigen Ataxie die Bewegungen des Auges nur so geringe Abweichung zeigen, wenn sie sich unter der Controle des Gesichtssinnes vollziehen, während die Ataxie des Beines auch trotz der Controle des Gesichtssinnes sich noch sehr störend bemerkbar zu machen pflegt. Das Bein dient eben anderen Zwecken als das Auge, es ist das Stütz- und Bewegungsorgan des Körpers und durch seine Function viel mehr auf kinästhetische Empfindungen angewiesen. Der Zweck des Auges aber ist ausschliesslich das Sehen.

In den Ausnahmefällen, in denen ich mit meiner Netzhaut nicht sehe, bin ich freilich auf kinästhetische Empfindungen angewiesen; diesen allein bleibt es dann überlassen, die Augenbewegung zu leiten. Das ist nicht nur im Dunklen der Fall, sondern offenbar bin ich auch im Hellen im Stande, die Augen in einer meinem Willen entsprechenden Richtung zu bewegen, selbst wenn ich von der Beobachtung der Aussendinge ganz absehe. Dass mir dies möglich ist, ergiebt die Selbstbeobachtung ohne

---

1) Hering, Beiträge zur Physiologie. Aehnlich in Hermann's Handbuch (S. 534): „Die Bewegungen des Blickpunktes werden veranlasst und geleitet durch Ortsveränderungen der Aufmerksamkeit. Zieht ein zunächst indirect gesehenes Object die Aufmerksamkeit auf sich, so wird durch diesen Ortswechsel der Aufmerksamkeit und das Streben, das Object deutlich zu sehen, die entsprechende Blickbewegung ausgelöst. Die Wanderung der Aufmerksamkeit setzt die Wanderung des Blickpunktes. Ehe also noch die Blickbewegung beginnt, ist Ort und Ziel derselben bereits im Bewusstsein und von der Aufmerksamkeit erfasst und die Lage dieses Ortes im Sehraum bestimmt Richtung und Grösse der Blickbewegung." In dieser Darstellung tritt also die Blickbewegung nicht so sehr wie in seiner obigen als Product des Willens, sondern mehr mit dem Charakter des Triebes auf, der „ohne unser Zuthun" zu Stande kommt (vgl. S. 393).



Weiteres. Aber die Blickbewegung ohne Hilfe des Objectes setzt grössere Gewandtheit voraus. Wenn der Arzt die Augen eines Kindes untersuchen will, so lässt er es nicht nach rechts oder links, sondern nach der Thür oder dem Fenster sehen. Die Verhältnisse, in denen der Blick durch kinästhetische Empfindungen geleitet wird, sind also aussergewöhnliche; der Unbefangene bewegt sein Auge nur, wenn ein Sehzweck es erfordert. Auch im Dunklen kann ich die Augen meinem Willen entsprechend mit einem gewissen Grade von Sicherheit bewegen; bekannte physiologische Experimente weisen jedoch darauf hin, dass die Bewegungen oft ganz anders ausfallen, als sie von mir selbst beurtheilt werden, zumal, wenn durch einen längeren Aufenthalt im dunklen Zimmer die Kenntniss seiner räumlichen Verhältnisse sich mehr und mehr aus der Erinnerung verloren hat.

Wir haben also für die Blickbewegung neben den gewöhnlich allein wirksamen und auch allein hinreichenden sinnlichen Erregungen kinaesthetische Empfindungen anzunehmen, die erst dann die Function jener übernehmen, wenn jene ausgeschaltet sind, ihnen aber an Deutlichkeit und Sicherheit in der Blickführung nachstehen. In dieser Einschränkung sind die kinaesthetischen Empfindungen keine hypothetischen Elemente, von denen wir nichts wissen und die wir dennoch zu unbewussten Schlüssen benützen, sondern sie kommen uns als „Binnenempfindungen“[1]), die im Auge selbst und seiner Umgebung bis tief in die Orbita gefühlt werden, wenn wir darauf achten, zum Bewusstsein. Ihr Ausfall muss zu dem Symptomencomplex führen, den unser Patient zeigt. Während bei dem Normalen die Blickbewegung, wenn sie nicht durch Netzhautbilder geleitet ist, zwar ebenfalls unsicherer wird, erscheint unser Patient völlig desorientirt, er ist geradezu hilflos.

Ich habe mich in meinem casuistischen Beitrag auf die Mittheilung dieses einen Symptoms beschränkt, welches zu einem allgemeineren Problem der Sinneswahrnehmung in Beziehung steht. Der Fall ist bereits im „Verein für Innere Medicin in Berlin“ von Herrn Curschmann als Convergenzkrampf vorgestellt worden[2]), dem ich für seine persönlichen Mittheilungen dankbar bin. Doch da dort die allgemeine Diagnose im Vordergrunde stand, insbesondere die Differentialdiagnose gegenüber Hysterie, bei der man sonst den Convergenzkrampf zu beobachten pflegt, so ist das uns hier interessirende Symptom, dass jener Krampf nur bei einer bestimmten Form der Blickbewegung auftritt, nicht besonders hervorgehoben worden. Im übrigen berichtet C., dass Patient eine Zeit lang an einer wirklichen Externusparese „deutliche Schwäche beider N. abducentes“ gelitten und während dieser Zeit auch Diplopie gehabt, die

1) Hering, Hermann's Handbuch. S. 548.

2) Ausführlich referirt Deutsche med. Wochenschr. 1904. No. 29.

sich aber im Laufe der weiteren Beobachtung gleichzeitig mit der Parese wieder verloren hat. Es ist ersichtlich, dass diese vorübergehende tabische Muskelparese mit der principiellen Auffassung unseres Falles nichts zu thun hat, sie zeigt nur, dass, wenn wirkliche Störungen des Muskelgleichgewichtes sich einstellen, auch die Diplopie bei ihm nicht fehlt. Nach völliger Rückbildung der Parese konnte C. noch latente Convergenz feststellen[1]). Und diese scheint mir den einzigen, in unserem Phänomen noch räthselhaften Punkt zu erklären. Warum verfällt Patient regelmässig gerade in die Convergenz?

Es ist dabei zu beachten, dass die Convergenz nicht immer unmittelbar, sondern oft erst nach einigen suchenden, offenbar atactischen Zuckungen eintritt. Die Augen, die nach keiner Richtung einer bestimmten Directive unterworfen sind, verfallen schliesslich in die Bahn, die ihnen durch ihre Gleichgewichtslage vorgeschrieben ist. Dabei bleibt ausser Betracht, ob die convergente Gleichgewichtslage unseres Patienten angeboren ist oder ob wir sie mit Guillery für eine latente Parese halten. Guillery[1]) hat häufig bei Tabes solche latente „Lähmungen" gefunden, die keine subjective Störung machten und hält die mit Diplopie einhergehenden manifesten Lähmungen nur für vorübergehende Verschlimmerungen derselben. Auch wenn wir eine solche noch jetzt vorhandene pathologische Störung innerhalb der centrifugalen Bahn zugeben, wird, wie wir bereits bemerkten, an der principiellen Auffassung der Krankheit nichts geändert, sondern nur ihr specieller Charakter erklärt.

Es fragt sich, ob bei dem gewöhnlichen Bilde des Convergenzkrampfes nicht ebenfalls häufig eine Schwäche der Externi, wie vielfach angenommen wird, den Locus minoris resistentiae abgiebt, auf dem sich die functionelle Neurose etablirt. Es ist ferner zu beachten, dass Convergenz ja diejenige associirte Blickbewegung ist, die im gewöhnlichen Leben bei Weitem am häufigsten geübt wird und darum auf den gebahntesten Reflexwegen abläuft. So mag es sich erklären, dass dieselbe Krampfstellung, in welche die Augen unsres Patienten verfallen, welche Blickrichtung auch immer er einzunehmen versucht, zugleich diejenige ist, welche häufig bei Hysterie beobachtet wird, während man viel seltener eine Déviation conjugée und kaum jemals einen Heberkrampf oder Senkerkrampf auf hysterischer Basis findet. Auch bei unserm psychisch nicht ganz intacten Patienten soll, wie mir die Frau erzählt, der Convergenzkrampf bei starker seelischer Erregung von selbst sich einstellen. Und C., der ja den Patienten fortdauernd zu beobachten Ge-

1) Ich selbst habe leider verabsäumt die Gleichgewichtslage zu prüfen, da ich nur wenige Male Gelegenheit hatte, den Patienten, der inzwischen Berlin verlassen hatte, eingehend zu untersuchen.

2) Guillery, Ueber latente Augenmuskelstörungen bei Tabes dorsalis. Arch. f. Augenheilk. XXIX. S. 361.



legenheit hatte, berichtet, dass der Krampf sich von seinen Darmkrisen und dem Allgemeinbefinden „abhängig“ zeigte. Wir haben also eine Neigung zur Convergenz anzunehmen, die auf physiologischen Bedingungen oder einer pathologischen Alteration beruht und bei jeder Blickbewegung ausschlaggebend wird, wenn nicht ein blickrichtendes Aussenobject zu Hilfe kommt; denn die kinaesthetischen Empfindungen sind nicht stark genug, um die blickleitende Function des Netzhautbildes zu übernehmen. In welchem Theile der centrifugalen Bahn, ob in den Abducenskernen oder in irgend einem Abschnitt der von Bernheimer zwischen Gyrus angularis und Kern angenommenen Bahn für die Seitenwendung die Alteration liegt, ist hier von untergeordneter Bedeutung, denn die centrifugale Alteration ist unwesentlich, so lange Netzhautbilder vorhanden sind, kommt sie gar nicht in Betracht, sie beeinträchtigt die Bewegung nicht; sondern sie bestimmt nur die Richtung der Störung, welche mit dem Ausbleiben des Netzhautbildes sich einstellt.

Bielschowsky's Fall unterscheidet sich von dem unsern vor Allem dadurch, dass die Störung nur in einer einzigen Blickrichtung eintritt und zwar nicht in Form einer fehlerhaften Bewegung, einer Verirrung, sondern in Form einer Beweglichkeitsbeschränkung. Damit tritt die Alteration im centrifugalen Theil der Bahn viel mehr als wesentliches Moment in den Vordergrund. Der Fall hat aber mit dem unsern das gemein, dass die blickleitende Function der Netzhautbilder deutlich wird. Treten dieselben eindringlich genug ins Bewusstsein, so vermögen sie die Augen auch nach der paretischen Richtung hinüberzuziehen, etwa wie unter der Macht der Fusionstendenz ein isolirt paretischer Muskel eine grössere Kraftleistung aufbringt, um das Eintreten von Doppelbildern zu verhindern. Gegenüber der ausgesprochenen centrifugalen Störung bedarf es aber auch um so deutlicher haftender Netzhautbilder. Es gelingt nicht wie bei uns, dass das Ziel der Blickbewegung als Fixationsobject gezeigt wird, sondern das Doppelauge muss gewissermaassen an der Hand des Fixationsobjectes von einer Stellung in die andere überführt werden, es bedarf des Objectes als Leitschnur während der ganzen Dauer der Blickexcursion. Bielschowsky erklärt das Phänomen folgendermaassen:

„Ein links befindliches Object, das ein peripheres Stellenpaar der rechten Netzhauthälften erregt, vermag eine so starke Innervation, dass trotz erschwerter Leitung eine für foveale Einstellung ausreichende Action der Linkswender erzielt wird, nicht auszulösen. Wird dagegen ein von Anfang an binocular fixirtes Ding langsam nach links bewegt, so rücken die zugehörigen Bilder zunächst auf die an die Netzhautmitten unmittelbar angrenzenden Theile und eine sehr geringe Linkswendungsinnervation ist ausreichend, um die Bilder auf den Netzhautmitten bleiben resp. dahin zurückgelangen zu lassen. Unterstützt wird die Aufbringung der entsprechenden motorischen Innervation dadurch, dass die dazu führende Er-



regung von centralen bezw. paracentralen Stellen ausgehend mit viel grösseren Gewicht ins Bewusstsein tritt als die von peripheren Stellen stammende". Diese Ausführung steht zu der unsrigen keineswegs im Gegensatz, sie giebt vielmehr die feinere Analyse, in welcher Weise die erleichterte Blickführung vermittelst eines vor den Augen bewegten Objectes zu Stande kommt. Auch wir hatten dieser Methode die Blickbewegung bei plötzlich exponirtem Fixationsobject als die schwierigere gegenübergestellt. Nur ist zu beachten, dass unser Patient im Gegensatze zu dem Bielschowsky's auch die schwierigere Aufgabe löst und erst dann versagt, wenn überhaupt kein Fixationsobject vorhanden ist. Das Charakteristische des Symptoms liegt hier also an einem anderen Punkte und bedurfte einer anderen Erklärung.

Ich habe diesen Fall, den ich mit Genehmigung des Herrn Professor Dr. Lazarus veröffentliche, in dem unter seiner Leitung stehenden Aerzteabend des „Krankenhauses der jüdischen Gemeinde" einem grösseren Kreise von Collegen vorgestellt.



XXVII.

Aus dem St. Marienkrankenhause in Berlin.

Bemerkungen zur Mechanik der Expectoration.

Von

Dr. **Ed. Reichmann,**

Oberarzt der inneren Abtheilung.

Vorliegende Zeilen sind veranlasst durch den in Bd. 54, Heft 1 und 2 dieser Zeitschrift enthaltenen Artikel von Aron über das gleiche Thema. Die dortigen Ausführungen gipfeln bekanntlich darin, dass der exspiratorisch gesteigerte intrapleurale Druck es ist, welcher die Entleerung der Alveolen und der kleinsten Bronchien von Secret ermöglicht, indem derselbe „auf die Alveolen und die Bronchien einen Druck ausübt, sodass diese Theile direct zusammengepresst werden" und in Folge dessen ihren Inhalt oralwärts austreten lassen. Der exspiratorische Luftstrom könne, wie bereits von Henle dargelegt, nur dann austreibend auf die Secrete wirken, wenn letztere bei dem Hustenstosse, der sie aus den Respirationsorganen entfernen soll, auch wirklich in diesen Luftstrom hineingerathen, nicht aber dann, wenn die auszustossenden Massen noch in den blinden Enden der Bronchien befindlich sind. Denn in letzterem Falle befinde sich ja die austreibende Kraft vor dem Körper, auf den sie wirken soll, nicht, wie zu einem zweckentsprechenden Effecte nothwendig, hinter demselben. „Dieser Einwurf Henle's scheint auch mir" — so sagt Aron — „in der That im höchsten Maasse gerechtfertigt zu sein".

So interessant nun auch die Beweisführungen Aron's und die Ergebnisse seiner Thierversuche sind, so kann ich mich seinen Schlussfolgerungen in Bezug auf beide eben genannten Punkte nicht anschliessen.

Meines Erachtens kann der intrapleurale Druck nicht dazu herangezogen werden, um die Entleerung der Alveolen und feinsten Bronchien durch Compression dieser Theile verständlich zu machen. Denn wenn er auch bei Exspiration hohe, bei forcirter Exspiration und Husten sehr hohe Werthe zu erreichen im Stande ist, so kann er doch hierbei niemals höher als der intrapulmonale Druck werden, im Gegentheil, er muss immer hinter dem letzteren zurückbleiben, und zwar um so viel, wie die Spannung der Lunge beträgt.

Des besseren Verständnisses halber sei es mir gestattet, dies noch mit einigen Worten näher zu erläutern, trotzdem damit ja nichts Neues gesagt wird: Die Schwankungen des gesammten intrathoracalen Druckes werden bekanntlich durch die In- und Exspiration bedingt, bei der Inspiration entsteht ein Druckminimum, bei Exspiration ein Druckmaximum. Ersteres, das Druckminimum, gleicht sich durch das Einströmen der atmosphärischen Luft in die Lunge allmälig weiter aus, sodass, wenn wir uns nach erfolgtem Einströmen den Thorax plötzlich in der vorhandenen Stellung erstarrt und unbeweglich denken würden, der Druck innerhalb der Lunge mit dem äusseren Athmosphärendruck gleich sein müsste. Dasselbe müsste für den intrapleuralen Druck gelten, auch hier würde ein allmäliges Ausgleichen des Druckes bis zur Höhe des äusseren Athmosphärendruckes stattfinden, wenn der Pleuraraum mit der Lunge und dadurch mit der äusseren Luft direct communiciren würde. Nun ist aber der Pleuraraum von der umgebenden Athmosphäre durch die Lunge getrennt, also durch ein Organ, welches in Folge seiner Elastizität das Bestreben hat, sich wieder zusammenzuziehen und durch dieses Zusammenziehen die Pleura pulmonalis von der Pleura costalis zu entfernen, d. h. also mit anderen Worten, die Lunge hat durch ihre Elasticität das Bestreben, den Pleuraraum zu erweitern und dadurch also den in diesem herrschenden Druck zu vermindern. Ganz dasselbe muss mutatis mutandis für die Phase der Exspiration gelten, auch hier muss in Folge der elastischen Spannkraft der Lunge der Druck innerhalb der Pleurahöhle immer geringer sein als derjenige innerhalb der Lunge selbst und zwar muss auch hier die Differenz stets der Grösse der elastischen Lungenspannkraft gleichkommen.

Dass diese Spannkraft der Lunge in den einzelnen Momenten der In- und Exspiration nicht immer gleich ist, sodass also auch die Differenz zwischen intrapulmonalem und intrapleuralem Drucke wechseln muss, je nachdem die Lunge stark gespannt (Inspirationsstellung) oder mehr zusammengefallen, entspannt (Exspirationsstellung) ist, bedarf keiner besonderen Erwähnung mehr. Jedenfalls steht aber nach Gesagtem der intrapleurale Druck in jedem einzelnen Momente der Respiration um so viel hinter dem intrapulmonalen zurück, als gerade im gegebenen Augenblicke die Spannung der Lunge beträgt.

Wenn ich nach diesen Ausführungen auf die Tabellen hinweisen darf, welche Aron in seiner Abhandlung mittheilt, so sehen wir dort, wo er den intratrachealen Druck gleichzeitig mit dem intrapleuralen Druck gemessen hat (Tabelle C bei normaler Respiration, Tabelle D bei Niesen, Tabelle E bei Husten) auch stets, dass der intrapleurale Druck immer geringer ist als der intratracheale, sowohl inspiratorisch wie exspiratorisch, bei normaler Respiration, bei Niesen und bei Husten. Der Druck innerhalb der Lunge aber wird von demjenigen innerhalb der Trachea nicht wesentlich verschieden sein können, Aron meint, dass er

voraussichtlich etwas grösser sein dürfte, was dann nur noch zu Gunsten des von mir Gesagten sprechen würde. (Nur einige wenige Messungen bei einer tracheotomirten Hündin ergaben ein Ueberwiegen des intrapleuralen Druckes über den intratrachealen bei Husten durch die Trachealcanüle; worauf dieses beruht, kann ich nicht angeben, hier wären erneute Messungen recht erwünscht. Jedenfalls können diese hier aufgezeichneten Resultate aber, auch wenn sie weitere Bestätigung finden sollten, zur Entscheidung der uns interessirenden Frage nicht in Betracht kommen, weil es ja bekannt ist, dass gerade Tracheotomirte bedeutend schlechter expectoriren können, während, wenn der gesteigerte intrapleurale Druck eine wesentliche Ursache der Expectoration darbieten würde, gerade das Umgekehrte der Fall sein müsste.)

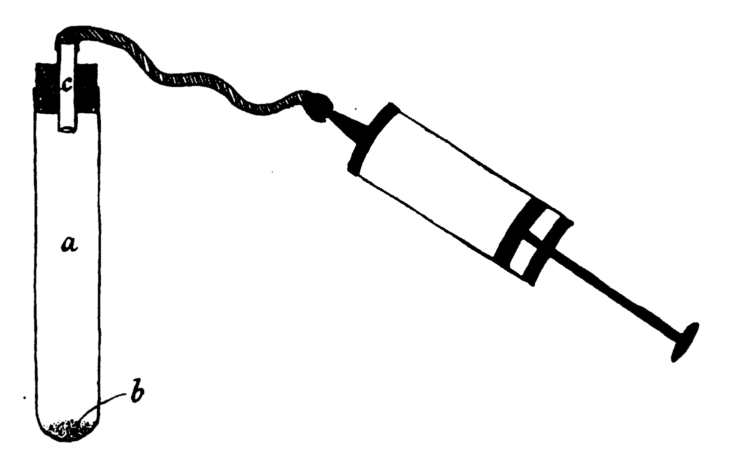
Da also immer, auch beim Husten, im Pleuraraume ein niedrigerer Druck herrscht als in der Lunge selbst, so kann letztere nicht durch den intrapleuralen Druck comprimirt werden. Wenn ein Druckausgleich stattfindet, so wird dieser sich nicht nach der Lunge hin, sondern im Gegentheil nach dem Pleuraraume hin geltend machen. Beweis hierfür ist u. A. das Entstehen eines Pneumothorax bei Einreissen der Lunge während eines heftig gesteigerten Exspirationsdruckes, wie es z. B. nach forcirten Anstrengungen, nach heftigem Husten etc. mehrfach beobachtet worden ist.

Andererseits ist Aron wohl durchaus Recht zu geben, wenn er weder die Thätigkeit der Flimmerzellen noch die schwachen und zarten glatten Muskelfasern der Alveolen für genügend erklärt, um eine Entfernung von Secreten aus diesen blinden Endigungen der Bronchiolen möglich zu machen, dass demgemäss noch eine andere Kraft wirksam sein muss. Diese andere Kraft ist meiner Meinung nach in folgenden Ueberlegungen zu suchen: Der Husten erfolgt bekanntlich nach einer vorausgegangenen tiefen Inspiration, indem alsdann die Glottis geschlossen wird und die Exspirationsmuskeln in energische Thätigkeit treten. Hierdurch erfolgt eine maximale Steigerung des gesammten intrathoracalen und damit auch, was für uns hier am meisten in Betracht kommt, des intrapulmonalen und intrabronchialen Druckes. Jetzt wird durch die plötzliche Sprengung der Glottis mit einem Male für die eingeschlossene, comprimirte Luft der Austritt frei, selbige strömt sofort mit grosser Gewalt aus und der vorhin stark gesteigerte intrapulmonale und intrabronchiale Druck gleicht sich mit einem Schlage aus. Dieses Ausgleichen findet nun aber, wie überall bei analogen Verhältnissen, nicht in der Weise statt, dass sofort die Norm, der Nullpunkt erreicht wird, sondern letzterer wird zunächst nach unten überschritten und dann erst stellt sich das Gleichgewicht wieder her. Es entsteht also für den ersten Augenblick, bei dem Ueberschreiten des Nullpunktes nach unten, ein negativer Druck, dessen Grösse sich naturgemäss nach der vorher vorhanden gewesenen Höhe des positiven Druckes, d. h. also nach der Kraft der Exspiration, des Husten-



stosses, richten wird. Durch diesen negativen Druck findet demnach gewissermaassen ein Ansaugen der in der Lunge, in den Endpunkten der Bronchiolen befindlichen Secretmassen statt und in diesem Ansaugen haben wir die Erklärung zu suchen, auf welche Weise die Expectoration auch aus den blinden Bronchialendigungen ermöglicht werden kann.

Durch folgenden sehr einfachen Versuch kann man sich von der Richtigkeit des Gesagten überzeugen: Ein starkes, unten geschlossenes Glasröhrchen a (Esbach's Albuminimeter), auf dessen Grunde eine kleine Menge eines leichten Pulvers b (Magnesia) liegt, wird durch einen, durch eine Glascanüle c durchbohrten Pfropfen fest verschlossen. Diese Canüle steht durch einen Gummischlauch mit einer Druckspritze in Verbindung, wobei vor Herstellung dieser Verbindung der Stempel hochgezogen, die Spritze also mit Luft gefüllt sein muss. Wird jetzt durch Abwärtsdrücken des Stempels die Luft nach dem Röhrchen a hin getrieben, so erfolgt in diesem eine Compression derselben, der Innendruck im Röhrchen



steigt an und zwar in einem Grade, welcher selbstverständlich vollkommen von der Kraft der Stempelbewegung abhängig ist. Bei einer gewissen Steigerung erfolgt plötzlich ein Losreissen des Gummischlauches von der Canüle c — diese Verbindung soll daher von Anfang an nicht so sehr fest gemacht werden, während Gummischlauch und Spritze möglichst sicher mit einander zu vereinigen sind — und gleichzeitig mit diesem Losreissen kann der im Röhrchen a befindliche gesteigerte Druck sich sofort ausgleichen. In diesem selben Augenblicke sehen wir, wie das am Boden befindliche Pulver mehr oder weniger deutlich — je nach der Grösse der vorher stattgefundenen Drucksteigerung — aufgeschleudert wird, als Zeichen des ins Negative umgeschlagenen Druckes, einer Ansaugung, wie oben beschrieben.

Hier fehlen ja nun alle anderen Kräfte, welche bei der Lunge noch in Betracht kommen könnten, die glatte Musculatur, die Elasticität der Lunge, der intrapleurale Druck etc., und doch haben wir die „expectorirende“ Wirkung auf das Pulver vor uns, so dass also nur allein die

Veränderungen des Innendruckes (auf die intrathoracalen Verhältnisse übertragen, des intrapulmonalen und intrabronchialen Druckes) als Ursache anzusehen sind. Und ebenso wie hier in dem Röhrchen das Pulver vom Boden, also einer blinden Endigung des Röhrchens, emporgehoben wird, nur allein durch die Kraft des Anfangs positiven, dann plötzlich ins Negative umschlagenden Innendruckes, ebenso werden auch in der Lunge aus den Alveolen, den blinden Endigungen der feinsten Bronchien, die darin befindlichen Secretmassen durch eine gleiche plötzliche Veränderung des intrapulmonalen Druckes herausgetrieben.

Es könnte nun vielleicht noch ein Zweifel geäussert werden, ob denn der intrapulmonale Druck bei dem Umschlagen ins Negative auch wirklich eine solche Höhe des negativen Werthes erlangt, dass er zur Ansaugung der Secretmassen tauglich erscheinen kann. Demgegenüber erinnere ich an die physikalischen Gesetze, nach denen ebenso wie bei den Pendelschwingungen auch hier die nach der anderen Seite hin erreichten Werthe den erst erreichten fast gleich kommen müssen. Wenn wir z. B. ein Pendel bis zu einem gewissen Winkel nach einer Seite erheben, so wird nach dem Freigeben desselben, wie allgemein bekannt, dasselbe sich nicht wieder sofort in die vertikale Ruhelage begeben, sondern es schwingt nach der entgegengesetzten Seite über den Ruhepunkt hinaus und zwar bis zu einer Höhe, die der anfänglich auf der ersten Seite erreichten Höhe annähernd gleich ist. In analoger Weise muss auch bei Compression der elastischen Luft nach plötzlichem Aufhören dieser Compression eine Entspannung zunächst über den Ruhepunkt hinaus eintreten und zwar in annähernd derselben Grösse, wie anfänglich die Compression eingewirkt hatte. Es sind das allgemein gültige physikalische Gesetze, welche ich hier nicht weiter mehr zu begründen brauche, hier genügt der einfache Hinweis auf dieselben. Indem wir selbige nun auf die uns interessirenden Vorgänge bei der Expectoration anwenden, so können wir die Kraft, mit welcher die Secretmassen aus den Bronchialendigungen entfernt, angesaugt werden, derjenigen Kraft, welche von den verschiedenen Experimentatoren für die forcirte Exspiration beim Husten festgestellt worden ist, annähernd gleich setzen, indem sie stets nur wenig hinter dieser zurückbleiben wird. Indem ich darauf verzichte, die genaueren Werthe der einzelnen Autoren hier nochmals anzugeben und bezüglich dieser Zahlen auf Aron's Arbeit verweise, glaube ich mit Recht behaupten zu dürfen, dass die sich hieraus ergebende Kraft vollkommen genügen muss, um das Zustandekommen der Expectoration zu erklären.

Es ergiebt sich aus dem Gesagten auch weiterhin, dass der oben genannte Einwand Henle's nicht stichhaltig sein kann. Der durch Husten verursachte Luftstrom ist also nicht nur dann zur Expectoration tauglich, wenn die auszuhustenden Massen direct in den Luftstrom gelangen, sondern auch dann, wenn „die blinden Enden der Bronchien mit Flüssigkeit erfüllt sind, wenn also gar keine Luft hinter oder unter dieselbe



gelangt"; auch in diesem Falle liegen dann die Verhältnisse nicht so, dass „die Möglichkeit einer vollen Kraftentfaltung des intrabronchialen Druckes fehlt" (Aron).

Um also zum Schlusse nochmals kurz zusammenzufassen, so können wir als die wesentlichste Kraft, welche bei der Expectoration zur Geltung kommt, weder die Thätigkeit der Flimmerzellen, noch die glatte Musculatur der Bronchien und ihrer feinsten Endigungen, noch die Elasticität der Lunge, noch auch den intrapleuralen Druck ansehen, sondern müssen dem intrapulmonalen Drucke (einschliesslich des intrabronchialen und intratrachealen) die hauptsächlichste Rolle zuschreiben. Derselbe wirkt nach anfänglicher Steigerung, bei der plötzlichen Sprengung der Glottis auf die Secretmassen der Trachea und grösseren Bronchien direct ausschleudernd durch den exspiratorischen Luftstrom, auf die Secretmassen der feinsten Bronchialendigungen und Alveolen ansaugend durch plötzliches Umschlagen in negative Werthe.



XXVIII.

Aus dem chemischen Laboratorium des Pathologischen Instituts in Berlin.

Bemerkungen zu Herrn Dr. Julius Baer's Arbeit: „Ueber die Einwirkung der Glucuronsäureausscheidung auf die Acidose".

Von

Julius Wohlgemuth.

Im vorigen Heft beschäftigt sich Baer mit der Frage von der Entstehung der gepaarten Glucuronsäuren und erwähnt dabei eine meiner Arbeiten[1]). Ich hatte vor Jahresfrist an einem Falle von Cocaïnvergiftung gezeigt, dass derselbe mit einer ganz abnorm lang dauernden Glucuronsäureausscheidung einherging. Dieselbe war durch die gleich in den ersten Stunden gegebenen Campherdosen und durch das Cocaïn nicht zu erklären, und es wurde darum versucht, die im Harn noch am 5. und 6. Tage befindliche Glucuronsäure mit ihrem Paarling zu isoliren. Dies gelang auch schliesslich, es wurde die gepaarte Säure als Brucinsalz krystallinisch gewonnen, und ihre Elementaranalyse gab Zahlen, die mit denen für Phenol- resp. Kresolglucuronsäure genau übereinstimmten. Baer meint nun, dass nach den Zahlen, besonders für den N-Werth, zu schliessen ebenso campherglucuronsaures Brucin vorliegen konnte. Ich habe daraufhin den mir noch zur Verfügung stehenden kleinen Rest der Säure einer genauen Untersuchung unterzogen, und es ist mir auf folgendem Wege gelungen den besonderen Nachweis des Phenols zu erbringen:

Wie aus meiner Arbeit ersichtlich, hatte ich versucht, aus dem von der Analyse restirenden Brucinsalz die freie Säure darzustellen, indem ich das Brucin mittelst Baryt und den Baryt quantitativ mit H_2SO_4 — nicht wie es irrthümlich heisst mit Kohlensäure — entfernte. Es gelang mir aber nur einzelne Krystalle zu erhalten; in der Hauptsache resultirte ein hellgelber Syrup, in dem trotz 14 Monate langen Aufenthaltes im Exsiccator die Krystallisation nur geringe Fortschritte gemacht hatte. Dieser Rest der freien Säure wurde in einem mit Kühler versehenen Kölbchen mit verdünnter H_2SO_4 erhitzt und das Destillat mit Bromwasser versetzt. Dabei trat die typische Fällung von Tribromphenol auf. Eine zur Controlle ausgeführte Reaction mit dem Paarling der Campherglucuronsäure ergab ein negatives Resultat; denn Campherol liefert mit Bromwasser nicht die Spur eines Niederschlages. Das Tribromphenol wurde abfiltrirt, gewaschen und, um das Phenol wieder in Freiheit zu setzen, mit Natriumamalgam behandelt. Mit der daraus resultirenden Lösung erhielt ich einen deutlich positiven Ausfall folgender drei Proben:

1. Millon'sche Reaction — Rothfärbung.
2. Reaction mit Ammoniak + Chlorkalklösung — Grünfärbung.
3. Reaction mit Salpetersäure + Natronlauge — Braungelbfärbung.

Hiermit ist einwandsfrei bewiesen, dass die von mir aus dem Cocaïnharn isolirte Glucuronsäure thatsächlich Phenolglucuronsäure war, und es sind damit alle von Baer an diesen Punkt geknüpften Erörterungen hinfällig.

1) Berl. klin. Wochenschrift. 1904. No. 41.



XXIX.

Kleinere Mittheilungen.

Der 22. **Congress für innere Medicin** findet vom 12.—15. April 1905 zu Wiesbaden statt unter dem Vorsitze des Herrn Geheimrath Erb (Heidelberg). Als Verhandlungsthema des ersten Sitzungstages ist bestimmt: **Ueber Vererbung.** 1. Referat: Ueber den derzeitigen Stand der Vererbungslehre in der Biologie: Herr H. E. Ziegler (Jena), 2. Referat: Ueber die Bedeutung der Vererbung und der Disposition in der Pathologie mit besonderer Berücksichtigung der Tuberculose: Herr Martius (Rostock). Vorträge haben angemeldet: Herr A. Hoffmann (Düsseldorf): Ueber Behandlung der Leukämie mit Röntgenstrahlen; Herr Paul Krause (Breslau): Ueber Röntgenstrahlenbehandlung der Leukämie und Pseudoleukämie; Herr Schütz (Wiesbaden): Untersuchungen über die Schleimsecretion des Darmes; Herr M. Matthes (Jena): Ueber Autolyse; Herr Clemm (Darmstadt): Ueber die Bedeutung der Heftpflasterstützverbände für die Behandlung der Bauchorgane; Herr Siegfried Kaminer und Herr Ernst Meyer (Berlin): Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung des Applicationsortes für die Reactionshöhe bei diagnostischen Tuberculininjectionen: Herr A. Bickel (Berlin): Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss von Kochsalzthermen auf die Magensaftsecretion; Herr August Laqueur (Berlin): Mittheilungen zur Behandlung von Herzkrankheiten mit Wechselstrombädern; Herr Aufrecht (Magdeburg): Erfolgreiche Anwendung des Tuberculin bei sonst fast aussichtslos kranken fiebernden Phthisikern; Herr Homberger (Frankfurt a. M.): Die Mechanik des Kreislaufes; Herr Rumpf (Bonn): Ueber chemische Befunde im Blute und in den Organen bei Nephritis; Herr L. Gürisch (Parchwitz): Die tonsillare Radicaltherapie des Gelenkrheumatismus (mit Demonstrationen); Herr Rothschild (Soden a. T.): Der angeborene Thorax paralyticus; Herr O. Hezel (Wiesbaden): 1. Beitrag zu den Frühsymptomen der Tabes dorsalis; 2. Ueber eine gelungene Nervenpfropfung, ausgeführt zur Heilung einer alten stationär gebliebenen Lähmung einiger Muskeln aus dem Gebiete des N. peroneus; Herr Bernh. Fischer (Bonn): Ueber Arterienerkrankungen nach Adrenalinjectionen; Herr Gerhardt (Erlangen): Beitrag zur Lehre von der Mechanik der Klappenfehler; Herr Lüthje (Tübingen): Beitrag zum experimentellen Diabetes; Herr Kohnstamm (Königstein i. T.): Die centrifugale Strömung im sensiblen Nerven; Herr Goldman (Brennburg-Sopron): Neuere Beiträge zur Eisentherapie bei Chlorose und Anämie; Herr Friedel Pick (Prag): Ueber Influenza; Herr Turban (Davos): Demonstration und Erläuterung mikroskopischer Präparate: 1. Tuberkelbacillen: Kern- und Membranbildung; 2. Elastische Fasern: Fettorganisation und Doppelfärbung; 3. Geheilte Caverne, 4. Tuberculose und Carcinom. — Mit dem Congresse ist die übliche Ausstellung von Instrumenten, Apparaten und Präparaten, soweit sie für die innere Medicin von Interesse sind, verbunden.

Berichtigung.

In der Arbeit von G. Jochmann „Ueber Bakteriämie und die Bedeutung der bakteriologischen Blutuntersuchung für die Klinik" muss es heissen: Eine geringe Einschränkung erfährt die diagnostische Bedeutung des Nachweises der Typhusbacillen im Blute dadurch, dass bei Fällen mit unregelmässigem Fieberverlauf und bei Abortivfällen die Blutuntersuchung häufig versagt (im Original steht fälschlich „regelmässigem").

Druck von L. Schumacher. Berlin N. 24.



XXX.

Aus der I. medicinischen Klinik der Königl. Charité zu Berlin.
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. E. v. Leyden.)

Weitere Untersuchungen über Eiweisspräcipitine.

Von

Dr. **Leonor Michaelis,**
Assistenten der Klinik.

Einleitung.

Die Bedeutung der Präcipitinforschung für die Medicin.

Die heut zu Tage hinlänglich bekannte Präcipitinreaction hat nicht nur für die Lehre von der Immunität, sondern auch für die Erkenntniss des Eiweissstoffwechsels eine hohe Bedeutung. Hat sie sich für die Immunitätslehre als eine äusserst praktische Methode erwiesen, um die unter Ausschluss der lebenden Zelle rein humoral vor sich gehenden Reactionen eines „Haptins" mit seinem Antikörper im Reagenzglase zu studiren und seine Bindungsgesetze zu verfolgen, so hat sie der Lehre vom Stoffwechsel, insbesondere vom Eiweissstoffwechsel, ganz neue Methoden und Thatsachen eröffnet. Die Schlussfolgerungen erfordern jedoch die schärfste Kritik, wenn man nicht zu ephemeren Hypothesen gelangen will. Nicht immer, besonders bei einigen italienischen Autoren, ist diese Kritik in genügender Weise zur Geltung gekommen, und um zu wirklich sicheren Schlüssen für die Lehre von der Eiweissernährung zu kommen, bedarf es zunächst einer genauen Kenntniss aller Einzelheiten der Reaction selbst. Noch finden sich neue Einzelheiten auf Schritt und Tritt, und auch diese Arbeit soll dazu beitragen, einzelne Thatsachen den schon bekannten hinzuzufügen. Der Gang der Untersuchung bringt es mit sich, dass man sich zeitweise scheinbar weit von den Zielen der praktischen Medicin entfernt, aber diese Umwege sind nicht zu umgehen, und das eigentliche Ziel dieser Arbeiten ist doch ein rein medicinisches. In meiner ersten Arbeit über die Präcipitine (60) habe ich eine Uebersicht über dieses Ziel zu geben versucht. Die genannte Arbeit bitte ich, als das Programm zu betrachten, dessen endgültige Ausführung durch spätere, scheinbar abseits vom Wege liegende Arbeiten allmählich nach Möglichkeit geschehen soll.



I. Ueber Partialpräcipitine.

Eine Eigenthümlichkeit der Eiweisspräcipitine ist ihre Specificität. Schon von Bordet (10) im Princip erkannt, wurde sie durch die folgenden Untersuchungen von Ehrlich (19), Nolf (71), Fisch (25) und besonders von Wassermann und Schütze (94, 97), ferner von Myers (71) im Einzelnen festgestellt, sodass man anfänglich wohl glaubte, die Präcipitinreaction sei eine neue Methode, um chemisch nicht zu unterscheidende Eiweisskörper zu trennen. Jedoch stellte sich schon früh heraus, dass diese Specificität nach zwei Seiten hin eine Einschränkung erleidet. Diese beiden Seiten will ich in derselben Weise, wie in einer früheren Arbeit Oppenheimer und ich (64) es gethan haben, als die „biologische“ und die „chemische“ Specificität bezeichnen. Die biologische Specificität erleidet dadurch eine gewisse Einschränkung, dass ein Präcipitin nicht nur auf die zu seiner Herstellung benutzte Eiweissart reagirt, sondern auch, wenn auch in geringerem Maasse, auf die entsprechenden Eiweissstoffe verwandter Thierarten. Die in dieses Gebiet gehörenden Thatsachen haben sich so angehäuft, dass ich mich mit der Aufzählung einiger Beispiele begnügen will. So ist ein gegen Menschenserum wirksames Präcipitin in geringerem Maasse auch auf Affenserum wirksam, ein Rinderserumpräcipitin auch auf Ziegenserum, und ähnliche Beziehungen zeigen Hühner- und Taubeneiweiss u. A. Diese besonders für die forensische Medicin wichtige Thatsache ist der Gegenstand zahlreicher Erörterungen geworden, sodass einige Autoren, wohl mit Unrecht, zu dem Schluss kamen, die Präcipitinreaction sei forensisch überhaupt nicht zu verwerthen. So sprachen z. B. Linossier und Lemoine (54) dem Präcipitin eigentlich jede Specificität ab, und ähnlich äusserten sich Kister und Wolf (41) u. s. w. Es soll nicht meine Aufgabe sein, an dieser Stelle nachzuweisen, dass bei richtiger Anwendung die Präcipitinreaction niemals Zweifel an der biologischen Herkunft des untersuchten Eiweisskörpers aufkommen lassen kann, zumal dies von Wassermann und Schütze, Uhlenhut u. A. in durchaus einwandsfreier Weise geschehen ist. Es interessirt hier nur noch die von mehreren Autoren festgestellte Thatsache, dass bei weitergehender Immunisirung ein Präcipitin schliesslich auch auf die Sera entfernter stehender Thierarten wirkt. Immer jedoch besteht das Gesetz, dass die Reaction am stärksten auf die zur Erzeugung des Präcipitins angewandte Serumart gerichtet ist. Die Ursache für das Uebergreifen der Reaction auf die Sera verwandter Thierarten liegt offenbar darin, dass in den Blutseris verwandter Thierarten gemeinsame Stoffe enthalten sind. Daher musste es möglich sein, durch Herausschaffung der gemeinsamen bindenden Componenten unter Umständen die nichtgemeinsamen allein übrig zu lassen, sodass die Präcipitinreaction eine erhöhte biologische Specificität erhalten musste. In der That ist es Weichardt (99) durch dieses, der



Ehrlich'schen Absorptionsmethode nachgebildete Verfahren gelungen, die Specificität der Präcipitine gewissermaassen zu erhöhen. Er erzeugte bei einem Kaninchen durch Injection von Menschenserum ein Präcipitin. Dieses gab, entsprechend den Angaben von Uhlenhut und von Wassermann, auch mit Affenserum einen Niederschlag. Wenn er nun nach mehrmaliger Zufügung geringer Mengen von Affenserum die klare Flüssigkeit von dem entstandenen Niederschlage abhob, so gab diese nicht mehr mit Affenserum, wohl aber noch mit Menschenserum einen Niederschlag. Ja sogar zwischen den Blutproben zweier verschiedener menschlicher Leichen giebt Weichardt an, auf diese Weise durch partielle Absättigung eine Differenz festgestellt zu haben.

Aus derartigen Versuchen geht nun hervor, dass der Unterschied der Reaction von Menschenpräcipitin gegenüber dem Menschenserum und dem Affenserum nicht nur quantitativ ist, sondern auch auf einer qualitativen Differenz der präcipitablen Substanzen der beiden Sera beruht. Das gesammte Präcipitin ist in zwei Partialpräcipitine aufgelöst worden, in eines, welches auf die gemeinsamen Componenten des Menschen- und Affenserums reagirt, und eines, welches nur auf die specifisch menschlichen Componenten des Menschenserums noch wirkt. Besonders interessant sind nach dieser Richtung die Versuche von v. Dungern (18), welcher bei Kaninchen Präcipitine gegen das Plasma wirbelloser Thiere erzeugte, insbesondere von Octopus vulgaris und Eledone moschata. Auch hier zeigte sich das Uebergreifen der Präcipitinreaction von der einen Thierart auf die andere, und in entsprechender Weise bestand hier besonders gut die Möglichkeit, durch partielle Absättigung die Specificität des Präcipitins zu erhöhen und das gesammte Präcipitin in zwei Partialpräcipitine für die beiden genannten Thierarten zu zerlegen.

Da also hiermit das Wesen der Mangelhaftigkeit der biologischen Specificität aufgeklärt ist, so bleibt nun noch eine zweite Frage übrig, nämlich die nach der Ursache der Mangelhaftigkeit der chemischen Specificität. Die ursprüngliche Hoffnung, verschiedene Eiweisskörper mit Hilfe der Präcipitinreaction isoliren zu können, stellte sich bald als hinhinfällig heraus. Dies haben Obermayer und Pick (75), Landsteiner und Calvo (48), Rostocki (80), Oppenheimer und L. Michaelis (64) für verschiedene Fälle nachgewiesen. Auch das konnte an einer Gemeinschaftlichkeit der bindungsfähigen „Receptoren" in den verschiedenen Eiweisskörpern liegen. Es waren schon Fälle bekannt, in denen sich eine solche Gemeinschaftlichkeit von Receptoren in verschiedenen Substanzen nachweisen liess. So erhielt z. B. Morgenroth (66) durch Injection des zellfreien Serums ausser dem Präcipitin auch ein Hämolysin, woraus hervorging, dass die bei der Hämolyse thätigen Receptoren der Blutkörperchen auch im Blutserum, unabhängig von Zellen, vorhanden sind. Ebenso erhielten F. Meyer und Aschoff (59) durch Injection von Milch ein Präcipitin für Serum u. s. w.



Es soll nun zunächst unsere Aufgabe sein festzustellen, ob diese mangelhafte chemische Specificität ebenfalls auf qualitativen oder nur auf quantitativen Unterschieden beruht. Eine hierhin gehörende Angabe liegt in der Literatur bereits vor. Liepmann (53) erhielt durch Injection von Placentargewebe ein Serum, welches in einer Aufschwemmung von Placentarzellen einen Niederschlag erzeugte. Das Serum wirkte aber auch auf menschliches Blutserum. Durch partielle Absättigung konnte er nun feststellen, dass, wenn das Präcipitin mit dem Serum keinen Niederschlag mehr giebt, es doch noch, wenn auch abgeschwächt, die Eigenschaft hat, mit Placentaraufschwemmung zu reagiren.

Ich stellte die Versuche mit Pferdeserum an. Schon früher (60) hatte ich festgestellt, dass das Präcipitin, welches man durch Injection eines Vollserums erhält, im Wesentlichen auf das Globulin dieses Serums seine Wirkung entfaltet. Dies ist um so auffälliger, als man bei Einspritzung von isolirtem Albumin mit Leichtigkeit ein Präcipitin erhält, welches auf das Albumin (und übrigens auch auf Globulin) wirkt. Diese Thatsache schien mir so bedeutungsvoll, indem sie der Ausgangspunkt für die Aufstellung eines gleich zu erörternden Princips war, dass ich zunächst die Einzelheiten dieser Erscheinung noch einmal genauer untersuchte. Zu diesem Zweck wurde nach der Hofmeister'schen Methode aus Pferdeserum das Euglobulin durch $^1/_3$ Sättigung mit Ammonsulfat ausgefällt, abfiltrirt, mit entsprechender Ammonsulfatlösung gewaschen, schliesslich in etwa der ursprünglichen Menge Wasser gelöst und durch Dialyse von dem noch anhaftenden Ammonsulfat gereinigt. Der dabei ausfallende Antheil des Euglobulins wurde durch nachträglichen Zusatz von möglichst wenig Kochsalz nach Möglichkeit wieder in Lösung gebracht. Aus dem Rest des Serums wurde dann durch Halbsättigung mit Ammonsulfat das Pseudoglobulin ausgefällt und auf dieselbe Weise weiter behandelt. Als Albumin wurde schliesslich das von der letzten Procedur gewonnene Filtrat nach mehrtägiger Dialyse benutzt. Eine Ausfällung des Albumins durch Vollsättigung mit Ammonsulfat hätte für den vorliegenden Zweck keinen Nutzen gehabt.

In neuerer Zeit sind aus der Hofmeister'schen Schule einige Arbeiten erschienen, in welchen die Fractionirung der Serum-Eiweisskörper anders vorgenommen wird. Freund und Joachim unterscheiden nicht nur diese drei Fractionen, das Euglobulin, Pseudoglobulin und Albumin, sondern innerhalb der beiden Globulinfractionen wieder je zwei Unterarten, indem in jeder Fraction ein Theil durch Dialyse fällbar ist, ein anderer nicht; ebenso eine Portion durch Kohlensäure fällbar ist, eine andere nicht, und ebenso durch Essigsäure.

Porges und Spiro unterscheiden nicht 2, sondern 3 Ammonsulfatfractionen im Globulin. Aber alles das ist für unsere Frage ohne Belang, und auf eine Discussion, ob denn die Fractionen der Globuline wirklich einfache Stoffe sind oder selbst wieder in eine Reihe von chemisch weiter



trennbaren Eiweisskörpern aufzulösen sind, will ich hier nicht eingehen. Für unsere Zwecke kam es nur darauf an, getrennte Fractionen zu haben, welche nach Möglichkeit verschiedene Eigenschaften zeigen, gleichgiltig, ob jede Fraction ein einheitlicher Körper oder ein Gemisch ist. Und dass die Fractionen verschiedene Eigenschaften haben, beweist am besten die Constanz ihrer Fällungsgrenzen bei Ausfällung mit Ammonsulfat. Wenn man nun ein gewöhnliches Pferdeserumpräcipitin, vom Kaninchen gewonnen, auf diese drei Fractionen einwirken lässt, in dem Mengenverhältniss, wie es gewöhnlich am günstigsten ist: etwas grosse Mengen Präcipitin mit verhältnissmässig kleineren Mengen präcipitabler Substanz, so giebt das Pseudoglobulin den stärksten Niederschlag, das Euglobulin einen geringeren, aber der Grössenordnung nach durchaus vergleichbaren Niederschlag, während das Albumin bei den meisten Präcipitinen in dieser Weise gar keine Reaction zeigt. Manche Präcipitine geben allerdings auch mit dem Albumin einen Niederschlag, der aber unter allen Umständen bedeutend geringer ausfällt, als der mit den Globulinen. Bei denjenigen Präcipitinen nun, welche auf diese Weise gar nicht mit Albumin reagiren, erhält man schliesslich doch eine, wenn auch geringe Reaction, wenn man sehr grosse Mengen Albumin zusetzt.

Dies ist nun zunächst eine beachtenswerthe Thatsache. Um die an sich schwache Reaction des Vollserumpräcipitins gegen Albumin zur Anschauung zu bringen, muss man grosse Mengen präcipitabler Substanz in Anwendung bringen, während doch unter anderen Verhältnissen, wie Eisenberg, Landsteiner, Rostoski, Kraus und ich nachgewiesen haben, ein Ueberschuss von präcipitabler Substanz den Niederschlag gerade wieder auflöst. Daher muss man auch für gewöhnlich bei der Prüfung eines schwach wirkenden Präcipitins um so vorsichtiger bei der Hinzufügung der präcipitablen Substanz sein. Gerade bei den schwach wirkenden Präcipitinen kann schon ein Tropfen der unverdünnten präcipitablen Substanz zu viel sein und keinen Niederschlag geben, während ein Tropfen zehnfach verdünnten Serums einen zwar geringen, aber deutlichen Niederschlag giebt. Wenn man daher z. B. ein durch Injection von reinem Serumalbumin hergestelltes, aber sehr geringwerthiges Präcipitin auf seine Wirkung prüfen will, so wird man den besten Effect bekommen, wenn man relativ viel Präcipitin mit wenig Albumin zusammenbringt. In unserem Fall dagegen mussten wir, um die Wirkung des Vollserumpräcipitins auf Albumin zu zeigen, relativ wenig Präcipitin mit relativ viel Albumin vermischen. Im ersten Fall ist das Präcipitin in dem Immunserum spärlich, und, um es zur Wirkung zu bringen, muss man grosse Mengen davon nehmen. Im zweiten Fall mangelt es nicht an Präcipitin, und es genügen schon kleine Mengen Immunserum. Wohl aber mangelt es in dem Albumin an bindungsfähigen Stoffen. Die gegeschilderten quantitativen Verhältnisse lehren uns also, dass das gegen



Globulin wirksame Präcipitin nur sehr wenig bindende Gruppen in einer Albuminlösung findet. Ob diese wenigen Gruppen in dem Albumin selbst enthalten sind, oder darauf beruhen, dass das Albumin noch Reste von Globulin beigemengt enthält, ist wohl nicht mit Sicherheit zu entscheiden, jedoch spricht die Thatsache, dass die Wirksamkeit auf das Albumin je nach der Individualität des Kaninchens, welches das Präcipitin liefert, etwas schwankt, mehr für die erste Auffassung.

Das Wesentliche dieser Beobachtung ist, dass das Albumin, ein Stoff, der bei isolirter Injection mit Leichtigkeit ein kräftiges Präcipitin erzeugt, diese Eigenschaft vermissen lässt, wenn es zusammen mit dem Globulin in Form des natürlichen Blutserums injicirt wird. Dabei sind die specifischen Albuminreceptoren im Vollserum sicherlich vorhanden, denn ein Albuminpräcipitin wirkt auch auf Vollserum, ja sogar auf reines Globulin fällend. Daraus folgt, dass sogar im Globulin diejenigen Receptoren vorhanden sind, welche wir mit einer jetzt leicht verständlichen Ausdrucksweise als die „specifischen Albuminreceptoren“ bezeichnen können.

Es hat also die Injection von Globulin einerseits ein entsprechendes Präcipitin erzeugt, andererseits das gleichzeitig injicirte Albumin an der Erzeugung von Präcipitin verhindert. Es kann also ein Haptin ein gleichzeitig injicirtes zweites Haptin an der Entfaltung seiner Antikörper erzeugenden Wirkung hindern, obwohl es andere haptophore Gruppen besitzt, als das zweite. Ich möchte dieses Princip als das Princip der Concurrenz der Haptine bezeichnen.

War es beim Albumin auf sehr einfache Weise möglich gewesen zu zeigen, dass es Receptoren enthält, welche von denen des Globulins verschieden sind, so entsteht jetzt die schwierigere Frage, ob das Globulin selbst einen einheitlichen Receptor besitzt oder auch seinerseits verschiedenartige Receptoren neben einander. Dahin zielende Versuche sind zum Theil schon in den soeben gemachten Angaben enthalten. Das Albuminpräcipitin wirkte ja auch auf Globulin ein. Wenn wir daher die verschiedenen Receptoren nach denjenigen Eiweissfractionen benennen wollen, in denen sie am zahlreichsten sind, so kann man jene Thatsache so ausdrücken, dass das Globulin nicht nur Globulinreceptoren, sondern, wenn auch in geringerer Menge, Albuminreceptoren enthält. Somit hätten wir schon mindestens zwei verschiedene Receptoren im Globulin kennen gelernt. Die Frage geht aber noch weiter: ob auch die eigentlichen Globulinreceptoren einheitlich sind oder selbst wieder ein Gemisch von Partialreceptoren darstellen.

Um diese Frage beantworten zu können, erinnern wir uns zunächst, dass das durch Injection von Vollserum erhaltene Präcipitin die Eigenschaft hat, auf Pseudoglobulin kräftig, auf Euglobulin weniger stark zu wirken. Diese Thatsache giebt uns ein Mittel an die Hand, auch innerhalb der Globulinreceptoren noch weitere Zerlegungen vorzunehmen mit

Hilfe der Methode der partiellen Absättigung. Für den vorliegenden Fall würde also die Frage lauten: Gelingt es, aus dem Vollserumpräcipitin durch partielle Absättigung mit Euglobulin alle diejenigen Partialreceptoren herauszuschaffen, welche auf Euglobulin wirken, und dabei gleichzeitig einen Rest von Partialpräcipitinen unverändert in Lösung zu lassen, welche allein auf Pseudoglobulin wirken? Gelingt dieser Versuch nicht, so ist damit bewiesen, dass die Receptoren des Euglobulins und Pseudoglobulins identisch sind, und das sie eben im Pseudoglobulin nur reichlicher vorhanden sind, als im Euglobulin. Gelingt er aber, so ist das ein Beweis dafür, dass die Globulinreceptoren selbst wieder mindestens aus zwei Partialreceptoren bestehen, von denen der eine im Pseudo- und im Euglobulin, der andere allein im Pseudoglobulin vorkommt, Der Versuch wurde zunächst im Kleinen derart angestellt, dass eine überall gleiche Menge von Präcipitin mit steigenden Mengen von Euglobulin versetzt wurde (Tabelle 2). Die über dem abgesetzten Niederschlag stehende klare Flüssigkeit wurde abgehoben und auf ihren nunmehr noch vorhandenen Gehalt an Präcipitin für die einzelnen Fractionen des Pferdeserums geprüft. Dabei zeigte sich, dass in dem ersten Röhrchen, mit nur geringem Zusatz von Euglobulin, die klare Flüssigkeit noch sowohl auf Eu- wie auf Pseudoglobulin wirksam war. Wenn ein bestimmtes Mengenverhältniss von Präcipitin und Euglobulin aber erreicht war, war die überstehende Flüssigkeit gegen Euglobulin in jedem Mischungsverhältniss unwirksam geworden, während sie mit Pseudoglobulin noch einen guten Niederschlag gab (vgl. die Tabelle).

Hiermit war also die Frage in dem Sinne entschieden, dass die Globulinreceptoren aus zwei verschiedenen Partialreceptoren gemischt sind. Von Interesse war nun noch, sich über die Grösse der Wirkung der übrig gebliebenen Partialreceptoren Aufschluss zu verschaffen.

Um die Stärke eines Präcipitins zu bemessen, benutzten Wassermann und Schütze (98) folgende Einheiten. Die Einheit der präcipitablen Substanz ist eine Lösung von 0,1 ccm (eingetrockneten) Serums in 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Ein Präcipitin, welches in der Menge von 1 ccm in dieser Lösung gerade eben einen Niederschlag erzeugt, ist ein einfaches (normales). Die in 1 ccm eines einfachen Präcipitinserums enthaltene Präcipitinmenge ist die „Präcipitirungseinheit“. Es scheint mir nun, dass diese Art der Messung auch durch eine andere ersetzt werden kann, welche mir für den vorliegenden Zweck gedient hat. Sie beruht auf der Thatsache, dass Präcipitin und präcipitable Substanz nicht unter allen Umständen, sondern nur bei bestimmten Mengenverhältnissen einen Niederschlag geben. Ein Ueberschuss von präcipitabler Substanz verhindert die Niederschlagsbildung, bezw. bringt einen schon entstandenen Niederschlag wieder in Lösung, und zwar ist, wie ich früher (62) zeigen konnte, die Menge präcipitabler Substanz, welche gerade zu völliger Hemmung der Niederschlagsbildung ausreicht,



ziemlich gleich derjenigen Menge, welche einen schon entstandenen Niederschlag wieder in Lösung bringt, zuzüglich der zur Erzeugung dieses Niederschlags anfänglich zugefügten Menge präcipitabler Substanz. Hierin liegt nun folgende Methode der Präcipitinbemessung begründet. Man fügt zu einer constanten, relativ grossen Menge präcipitabler Substanz kleine, steigende Mengen Präcipitin. Dann wird man zu einem bestimmten Mengenverhältniss kommen, wo eben eine zweifellose, deutliche Fällung entsteht. Dann ist das Maass für die Stärke des Präcipitins derjenige Bruch, welcher die präcipitable Substanz, in ccm ausgedrückt, als Zähler, und das Präcipitin, in ccm, als Nenner hat. Bei genauen Messungen wird man ausserdem den Versuch in der Weise anstellen, dass das Gesammtvolumen der Flüssigkeit durch entsprechenden Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung constant gehalten wird. Jedoch ist dies, wenn das Volumen in engen Grenzen schwankt, nur von geringem Belang.

Wenn wir nun die Werthigkeit des ursprünglichen Vollpräcipitins und des auf die beschriebene Weise hergestellten Partialpräcipitins gegen ein und dieselbe Pseudoglubinlösung vergleichen, so erhalten wir (Tab. 3) für das erste den Werth $\frac{0,5}{0,1} = 5$, für das zweite $\frac{0,3}{0,6} = 0,5$.

Daraus folgt aber keineswegs, dass das Partialpräcipitin auch im Vollpräcipitin in dem gefundenen Mengenverhältniss vorhanden ist. Unsere Messung musste nämlich zu Ungunsten des Partialpräcipitins ausfallen. Denn erstens ist es keineswegs sicher, im Gegentheil, sogar unwahrscheinlich, dass das Euglobulin gar keine Pseudoglobulinreceptoren enthalten sollte — ebenso wie wir gesehen hatten, dass das Albumin Globulinreceptoren enthält. Wir werden daher beim Absättigen des Vollpräcipitins mit Euglobulin nicht nur diejenigen Receptoren herausschaffen, welche charakteristisch für Euglobulin sind, die eigentlichen Euglobulinreceptoren, sondern immer auch noch einige Pseudoglobulinreceptoren. Zweitens aber ist es abgesehen davon schwer, das Euglobulin von anhaftenden Resten von Pseudoglobulin völlig zu trennen, weil sich der Niederschlag, den das Ammonsulfat bildet, auf dem Filter aus mechanischen Ursachen nicht völlig auswaschen lässt. Diese Umstände bewirken also, dass bei der partiellen Absättigung des Präcipitins mit Euglobulin nicht nur die specifischen Euglobulinreceptoren, sondern auch eine gewisse, nicht zu unterschätzende Menge von Pseudoglobulinreceptoren verloren geht. Das oben angegebene Mengenverhältniss des Partialpräcipitins zum Gesammtpräcipitin also sicher zu niedrig ausgefallen.

Jetzt wäre noch das Verhalten des Pseudoglobulinpartialpräcipitins gegen Albumin zu besprechen. Darüber gibt Tabelle 4 Auskunft. Die Wirkung des Vollpräcipitins war ja bei Albumin überhaupt nur bei Anwendung grosser Mengen des Letzteren zu zeigen. Dasselbe Verhalten



zeigt auch das Partialpräcipitin. Auch dieses erzeugt mit grösseren Mengen Albumin einen zwar geringen, aber einwandsfreien, sich gut absetzenden Niederschlag, wodurch die an sich wahrscheinliche Thatsache bewiesen wird, dass der an Albumin bindungsfähige Theil des Gesammtpräcipitins nicht identisch ist mit dem Euglobulinpartialpräcipitin.

Nachdem nunmehr im Kleinen principiell festgestellt ist, dass es ein bestimmtes Mischungsverhältniss von Vollpräcipitin und Euglobulin giebt, bei dem in der überstehenden Flüssigkeit nur noch Pseudoglobulinpartialpräcipitin übrig bleibt, müssen wir noch näher auf dieses Mengenverhältniss eingehen. Wie man aus der Tabelle sieht, ist das günstigste Mengenverhältniss Euglobulin zu Präcipitin wie 2,0 : 1,0. Dass eine kleinere Menge Euglobulin weniger günstig ist, ist von vorneherein einleuchtend, denn dann bleibt noch Euglobulinpräcipitin in Lösung, welches bei weiterem Zusatz von Euglobulin wieder mit Niederschlagsbildung reagirt. Aber warum wirkt eine grössere Menge als die angeführte günstigste weniger gut? Die Ursache ist eine doppelte. Erstens enthält, wie oben gezeigt, das Euglobulin auch einige Pseudoglobulinreceptoren, so dass bei weiterem Zusatz von Euglobulin auch das Pseudoglobulinpartialpräcipitin in den Niederschlag mit einbezogen wird. Zweitens wird durch einen über das Optimum hinausgehenden Zusatz von Euglobulin die Flüssigkeit immer stärker verdünnt, und noch dazu mit einem stark eiweisshaltigen Medium, welches an sich, wie ich an früherer Stelle (62) zeigen konnte, geeignet ist, die Empfindlichkeit eines Präcipitins zu beeinträchtigen. Darum ist es also zur Darstellung der Partialpräcipitine nothwendig, sich genau an das im Versuch im Kleinen ausprobirte günstigste Mengenverhältnis zu halten.

II. Die Eigenschaften des peptisch angedauten Serums.

In einer früheren Arbeit hatte ich nachgewiesen, dass ein Serum durch die Verdauung mit Pepsinsalzsäure sehr rasch die Eigenschaft verliert, durch Präcipitin gefällt zu werden. Ich konnte ferner nachweisen, dass schon ganz zu Beginn der peptischen Verdauung, wenn noch in reichlicher Menge durch Hitze coagulirbares Eiweiss in Lösung ist, schon die Präcipitirbarkeit verloren geht. Die genaueren Daten über diesen häufig wiederholten Versuch haben dann Oppenheimer und ich (64) mitgetheilt. Aber hiermit ist dieses Thema noch lange nicht erschöpft, und es soll jetzt meine Aufgabe sein, die Eigenschaften des angedauten Serums weiter zu untersuchen. Ich verstehe also im Folgenden unter „peptisch angedautem Serum“ ein solches Serum, welches durch Pepsinsalzsäure und nachträgliche genaue Neutralisation mit Soda soweit verändert ist, dass es keine Präcipitinreaction mehr giebt, und dennoch noch hitzecoagulable Eiweisskörper enthält.

Zunächst untersuchte ich, ob dieses Gesetz, das ich damals für Vollserum gefunden hatte, auch für einzelne Fractionen des Serums gilt.



Ich benutzte Albumin aus Rinderserum, welches durch Halbsättigung des Serums mit Ammonsulfat, Filtration und Dialyse des Filtrats hergestellt wurde. Das Serum wurde auf einen Salzsäuregehalt von $^1/_{10}$ n gebracht und auf 150 ccm 0,2 g Pepsin zugefügt. Nach 40 Minuten langem Aufenthalt im Brütschrank wurde eine Probe davon neutralisirt. Während das ursprüngliche Albumin mit einem entsprechend hergestellten Präcipitin eine sehr kräftige Reaction gab, zeigte das angedaute Serum mit dem gleichen Präcipitin in den verschiedensten Mengenverhältnissen keine oder eine eben angedeutete Reaction. Das lag nicht daran, dass in dem angedauten Serum irgend eine die Reaction hemmende Substanz vorhanden war, oder dass es nicht gut neutralisirt war; denn wenn man zu einem derartigen reactionslos gebliebenen Gemisch nachträglich die kleinste Menge unverdauten Albumins zusetzte, entstand sofort ein Niederschlag.

Ferner galt es festzustellen, ob das durch Pepsin unfällbar gemachte Serum seinerseits nicht im Stande sei, durch Injection beim Kaninchen die Bildung eines Präcipitins auszulösen. Zunächst wurde das eben erwähnte peptisch angedaute Rinderalbumin in Mengen von je 30 ccm einem Kaninchen injicirt. Nach der 4. Injection hatte das Serum dieses Kaninchens stark fällende Eigenschaften gegen das peptisch angedaute Serum, gegen unverdautes Albumin, und, mindestens ebenso stark, gegen Globulin.

Ferner wurden 150 ccm normales Pferdeserum auf $^1/_{10}$ n-Concentration HCl gebracht, mit 0,3 g Pepsin versetzt und in den Brütschrank gestellt. Alle Viertelstunde wurde eine Probe neutralisirt und auf Präcipitirbarkeit geprüft. Nach 3 Stunden war die Reaction gegen gewöhnliches Pferdeserumpräcipitin so gut wie Null, während die Coagulirbarkeit durch die Hitze im Reagenzglas anscheinend kaum einen Unterschied gegen frisches Serum zeigte. Die N-Analyse des coagulirbaren Eiweisses im frischen und im angedauten Serum ergab (Kjeldahl, Doppelanalyse):

In 5 ccm genuinen Serums 50,3 mg coagulabler N.

In 5 ccm angedauten Serums 29,1 mg coagulabler N.

Wenn man noch die durch den Zusatz der Säure und die nachherige Neutralisation eingetretene Verdünnung des angedauten Serums gegenüber dem frischen Serum um $^1/_7$ in Rechnung zieht, so ergiebt sich, dass nur 33,3 pCt. des Eiweisses in einen nicht coagulablen Zustand übergeführt waren, während doch die Präcipitirbarkeit ganz erloschen war.

Dieses angedaute Serum wurde nun in Abständen von je 4 Tagen einem Kaninchen in Mengen von je 20 ccm intraperitoneal injicirt[1]. Die N-Analyse nach einem Monat ergab, dass das Serum sich auf dem obigen Zustand genau erhalten hatte. 6 Tage nach der dritten Injection wurde dem Thiere etwas Blut entnommen. Dies zeigte nun eine kräftige

1) Es wurde mit Chloroform conservirt.



Präcipitinreaction gegenüber dem angedauten Serum. Am nächsten Tage wurde deshalb dem Thiere eine grössere Menge Blut entnommen und mit dem daraus gewonnenen Serum folgender Befund erhoben.

Das Präcipitin gibt mit dem zur Injection benutzten angedauten Serum fast sofort nach dem Vermischen eine intensive Trübung, welche sich rasch zu einem Niederschlag zusammenballt und absetzt. Besonders auffällig ist, dass die Wirkung des Präcipitins bei seiner Verdünnung viel stärker abnimmt als bei einem gewöhnlichen Serumpräcipitin, sodass man gut thut, mit concentrirtem Präcipitin zu arbeiten. Gegenüber frischem Pferdeserum zeigt dieses Präcipitin folgendes Verhalten. Mit einer sehr geringen Menge Pferdeserum versetzt, gibt es einen dicken, bald flockig ausfallenden Niederschlag. Dieser ist aber in einem Ueberschuss von Pferdeserum mit grosser Leichtigkeit wieder löslich, so dass, wenn man etwas unvorsichtig gleich von vorne herein etwas grosse Mengen Pferdeserum zusetzt, man zuerst glaubt, das Präcipitin reagire überhaupt nur auf angedautes, nicht auf frisches Serum.

Ferner wurde festgestellt, wie sich dieses Präcipitin gegenüber den einzelnen Fractionen des normalen Serums verhält. Und da ergab sich die überraschende Thatsache, dass es genau die umgekehrten Eigenschaften zeigte wie ein gewöhnliches Pferdeserumpräcipitin. Es reagirte nämlich gar nicht auf Pseudoglobulin, wohl aber mit Euglobulin und Albumin.

Wenn man zu dem Präcipitin so viel frisches Serum zufügt, dass der anfänglich entstandene Niederschlag wieder vollkommen in Lösung gegangen ist, so ruft ein Tropfen angedauten Serums wiederum eine Trübung hervor.

Wenn man eine Probe des angedauten Serums bis zum Verschwinden des coagulirbaren Eiweisses weiter verdaut, so reagirt es nicht mehr auf dieses Präcipitin. Wenn man in dem angedauten Serum die coagulirbaren Eiweisskörper in schwach essigsaurer Lösung durch Kochen coagulirt, so giebt das neutralisirte Filtrat keine Reaction mit dem Präcipitin mehr, wenn das coagulable Eiweiss wirklich völlig entfernt ist.

Nachdem ich diese Thatsachen angeführt habe, möchte ich versuchen, auf Grund unserer bisherigen Kenntnisse der Präcipitine eine Deutung derselben zu geben, wobei ich mir der Schwierigkeit der Sache wohl bewusst bin. Die erste Frage ist naturgemäss die folgende: Sind diejenigen Receptoren, welche im normalen Pferdeserum bei der Injection im Organismus des Kaninchens die Bildung von Präcipitinen auslösen, durch die Andauung zerstört worden? Diese Frage kann man ohne Weiteres bejahen, weil die Fällbarkeit des angedauten Serums durch ein gewöhnliches Vollserumpräcipitin verloren gegangen ist und keine Thatsache vorliegt, welche für die Bildung eines zwar noch bindungsfähigen, aber nicht mehr fällbaren Stoffes durch die Andauung spricht. Ein solcher Stoff hätte sich durch Hemmung der Reaction des frischen Prä-

cipitins verraten müssen, und die Abwesenheit dieser Hemmung haben wir oben betont.

Die Thatsache aber, dass das angedaute Serum ein Präcipitin bei der Injection erzeugt hat, beweist, dass es doch noch Receptoren, wenn auch andere, besitzt. Sind diese nun in dem frischen Serum schon vorhanden gewesen, oder sind sie erst im Laufe der peptischen Verdauung entstanden? Diese Frage ist deshalb so bedeutungsvoll, weil, wenn durch peptische Verdauung aus einem Eiweisskörper neue Receptoren entstehen können, man eine ganz eigenartige Vorstellung von der Natur eines solchen Receptors bekommen müsste, der nicht mehr von der lebenden Zelle producirt, sondern auf einfach chemischem Wege, und sei es auch durch fermentative Spaltung, entsteht. Die Frage ist nicht ohne Weiteres zu beantworten. Wenn man ursprünglich meinen sollte, dass die in Betracht kommenden Receptoren in dem frischen Serum deshalb nicht vorhanden sein können, weil sie ja dann auch bei der Injection des frischen Serums zu einer entsprechenden Präcipitinbildung von gleicher Natur führen müssten, so ist demgegenüber einzuwenden, dass auch andere, nachweislich im frischen Serum vorhandene Receptoren nicht zur Entfaltung ihrer Antikörper erzeugenden Eigenschaft zu gelangen brauchen, wenn andere Receptoren zugegen sind: das Princip von der Concurrenz der Haptine. So könnte man auch meinen, dass durch die Andauung möglicherweise nur die sonst wirksamen Pseudoglobulinreceptoren entfernt worden sind und dadurch den anderen Receptoren Gelegenheit gegeben worden ist, Präcipitin zu erzeugen. Diese Annahme ist auf den ersten Blick um so bestechender, weil in der That das mit dem angedauten Serum erhaltene Präcipitin nicht mehr auf Pseudoglobulin wirkt, sondern gerade auf diejenigen Fractionen, auf welche gewöhnliches Präcipitin nicht oder schwach wirkt. Und doch ist diese Annahme nicht haltbar, denn es war gezeigt worden, dass auch innerhalb einer einzigen Fraction, des Albumins, durch die Pepsinverdauung eine Veränderung hervorgerufen wird, welche genau der Veränderung des Vollserums entspricht. Auch das angedaute Albumin hatte ein eigenes Präcipitin erzeugt, welches von dem durch frisches Albumin erzeugten verschieden war.

Dieser Versuch schliesst also jene einfache Deutung aus, und es müssen andere Receptoren sein, welche in dem peptisch angedauten Serum wirken, als diejenigen, welche in dem frischen Serum bei der Injection wirksam sind. Aber trotzdem sind diese anderen Receptoren im frischen Serum schon vorhanden, denn das durch angedautes Serum entstandene Präcipitin wirkt ja auch auf frisches Serum fällend. Zu einer wirklich annehmbaren Deutung werden wir deshalb bisher noch nicht kommen. Ich hoffe aber, dass die Erklärung dieses Phänomens bei anderer Versuchsanordnung später noch möglich sein wird.

Schliesslich möchte ich des Vergleiches halber noch einiger Befunde

von Obermayer und Pick (76) gedenken. Die Autoren erhitzten Pferdeserum soweit, dass es mit gewöhnlichem Präcipitin keinen Niederschlag mehr gab. Wurde nun dieses erhitzte Serum Kaninchen injicirt, so lieferten die Thiere ein Präcipitin, welches sowohl auf normales wie auf das erhitzte Pferdeserum wirkte. Diese Befunde sind von den Autoren bisher nur in Form eines vorläufigen Vortrages mitgetheilt worden, scheinen aber in den Resultaten eine gewisse Aehnlichkeit mit den meinigen zu haben.

Die Thatsache, dass das mit erhitztem Serum erhaltene Präcipitin nicht nur auf erhitztes, sondern auch auf frisches Serum reagirt, bezeichnet Paltauf (77) als „Verbreiterung der Reaction“.

III. Ein Beitrag zur Frage nach den Bindungsverhältnissen von Präcipitin und präcipitabler Substanz.

Nachdem einmal durch die grundlegenden Untersuchungen von Ehrlich und Behring im Princip festgestellt worden war, dass die entgiftende Wirkung des Antitoxins auf einer Bindung des Toxins beruht, welche ohne Eingreifen der lebenden Zellen im Reagenzglas vor sich geht, brach sich zunächst bei allen den Forschern, die überhaupt die Beweiskraft dieser Versuche anerkannten, die von Ehrlich begründete Anschauungsweise Bahn, dass die Bindungsverhältnisse von Toxin und Antitoxin nach denselben einfachen chemischen Gesetzen vor sich gehen, wie etwa die Bindung einer starken Säure an eine starke Base, nach einfachen Proportionen.

Dieser Anschauung liegt die Auffassung zu Grunde, dass die Bindung von Säure und Base, und ebenso die Bindung von Toxin und Antitoxin eine sogenannte „vollkommene“ chemische Reaction sei. Bezeichne ich das Toxin mit T, das Antitoxin mit A, die Toxin-Antitoxinverbindung mit V; und sei T in der Menge x, A in der Menge y vorhanden, so würde nach dieser Auffassung die Gleichung gelten:

a) wenn $x > y$
$$x\,T + y\,A = y\,V + (x-y)\,A$$
b) wenn $x < y$
$$x\,T + y\,A = x\,V + (y-x)\,T.$$

Das heisst, die (in äquivalentem Maass ausgedrückt) in geringerer Menge vorhandene Substanz der beiden reagirenden Stoffe T und A wird vollständig zur Bildung von V verbraucht; ebenso wie man annahm, dass beim Zusammentreffen von Salzsäure und Natronlauge die eine dieser beiden Substanzen, nämlich die in (äquivalent) geringerer Menge vorhandene, völlig zur Bildung von NaCl verbraucht wird.

Nun hat sich aber in der Auffassung dieser Reaction in der theoretischen Chemie ein wesentlicher Wandel vollzogen. Man ist heute nicht mehr berechtigt, die Reaction einer Säure und einer Lauge als voll-



ständig anzusehen, sondern muss sie, wie die meisten Reactionen, als eine unvollkommene betrachten, welche man etwa so ausdrücken würde:

Säure + Base $\rightleftarrows$ Salz + Wasser; d. h. Säure und Base vereinigen sich nicht vollkommen zum Salz, sondern ein Theil bleibt unverändert neben einander in Lösung. Und umgekehrt, wenn man das Salz in Wasser löst, so zerfällt ein Theil desselben in Säure und Base. Man spricht dann von der „hydrolytischen Dissociation" des Salzes. Beim Zusammentreffen von „starken" Säuren und Basen ist nur diese Dissociation so gering, dass man in praxi die Bindung als vollkommen ansehen kann. Bei schwächeren Basen und Säuren kann aber die Dissociation eine recht erhebliche sein, so z. B. bei der Vereinigung von Borsäure und Ammoniak. Es bildet sich, gleichgiltig, ob man von den Componenten oder vom Salz ausgeht, auf jeden Fall ein Gleichgewichtszustand zwischen Componenten und Salz aus. Noch viel leichter zu erweisen sind diese Gleichgewichtszustände beim Zerfall der Ester in Alkohol und Säure, bezw. der Bildung der Ester aus diesen, weil die Reactionsgeschwindigkeit bei diesem Vorgang viel kleiner ist, als bei der Salzbildung und daher die in jedem Augenblick vorhandene freie Säure titrirt werden kann, ohne dass man befürchten müsste, dass während der Titration selbst das Gleichgewicht sich veränderte. Das Gesetz, nach dem sich dieses Gleichgewicht einstellt, ist eine der wichtigsten Grundlagen der theoretischen Chemie geworden und unter dem Namen des Guldberg-Waage'sche Massenwirkungsgesetzes bekannt. Es ist theoretisch zuerst vom chemisch-kinetischen Standpunkt von Guldberg und Waage, vom thermodynamischen Standpunkt von van't Hoff entwickelt worden und sagt aus, dass, wenn n_1 Moleküle A_1 und n_2 Moleküle A_2 u. s. w. derart miteinander reagiren, dass n_1' Moleküle A_1' und n_2' Moleküle A_2' . . . . entstehen, dann das Gleichgewicht sich stets derart einstellt, dass der Ausdruck

$$\frac{c_1^{n_1} \cdot c_2^{n_2} \cdot \cdot \cdot \cdot}{c_1'^{n_1'} \cdot c_2'^{n_2'} \cdot \cdot \cdot \cdot}$$

worin c_1, c_2 . . . . die Concentration bedeuten, in denen die Molekülgattungen A_1, A_2 . . . . in Lösung zugegen sind — stets eine für jede Reaction charakteristische Constante darstellt, deren Grösse nur von der Temperatur abhängig ist.

Als den ersten, der es versucht hat, diese Betrachtungsweise auf die Bindungsverhältnisse der Antikörper zu übertragen, möchte ich Eisenberg (22, 24) nennen, der zuerst mit Volk für die Agglutinine, dann allein für die Präcipitine die „Unvollständigkeit" der Reaction zu erweisen suchte. Er fand nämlich, dass die Bacillen niemals das gesammte in der Flüssigkeit vorhandene Agglutinin absorbiren, sondern immer einen Theil des freien Agglutinins in Lösung zurücklassen. Gleichzeitig fand er in Anlehnung an frühere Ergebnisse von Ehrlich und Morgenroth für die Hämolysine, dass die Bacillen je nach der ihnen zur Verfügung



stehenden Menge von Agglutinin ganz verschiedene Mengen desselben binden können; also nicht nur diejenige Menge, welche gerade ausreicht, um sie zu agglutiniren, sondern oft tausendfache Multipla dieser Menge. Und trotz dieses enormen Bindungsvermögens entnehmen die Bacillen selbst aus einer schwachen Agglutininlösung dieses nicht vollkommen. So kamen auch Kraus und v. Pirquet zu dem Ergebniss, dass die Bindung des Agglutinins an die agglutinable Substanz der Kulturfiltrate von dem Mengenverhältniss der beiden reagirenden Substanzen abhängig ist. Die gleichen Befunde erhob Eisenberg auch für die Eiweisspräcipitine. In ausführlicher Weise sind diese Bindungsverhältnisse von Arrhenius und Madsen (2) zum Gegenstand zahlenmässiger Untersuchungen gemacht worden. Diese Autoren arbeiteten mit dem Tetanolysin, einem in dem Tetanusgift enthaltenen hämolytischen Gifte, welches von Ehrlich gefunden worden ist. An der Hand eingehender Untersuchungen suchten sie zu zeigen, dass die Bindung des Tetanolysins an sein Antitoxin keine vollkommene Reaction sei, sondern zur Bildung eines Gleichgewichtszustandes führe, also eine unvollkommene Reaction sei. Das Gleichgewicht entsprach der Formel

$$\frac{\text{Toxin}}{\text{Vol}} \cdot \frac{\text{Antitoxin}}{\text{Vol}} = \text{K.} \left(\frac{\text{Toxin-Antitox.-Verb.}}{\text{Vol}}\right)^2$$

Diese Gleichung ist höchst auffällig, weil nach chemisch-kinetischen Principien aus ihr folgen würde, dass 1 Molekül Toxin + 1 Molekül Antitoxin 2 Moleküle der Verbindung geben, eine Thatsache, von der man sich allerdings heute noch nichts Rechtes vorstellen kann.

Um nun einen Beitrag zu der Frage zu liefern, ob die Verbindung von Präcipitin und präcipitabler Substanz ein unvollkommener reversibler Process sei, schien es mir von Vortheil, nicht von den Componenten auszugehen, sondern von dem Niederschlag, und zu beobachten, ob dieser in der That sich in seine Componenten zu spalten vermag. Dieser Weg ist schon von Landsteiner (47) begangen worden, welcher zeigte, dass das an Blutkörperchen oder Bacterien gebundene Agglutinin, besonders bei etwas höherer Temperatur, gegen physiologische Kochsalzlösung zum Theil freigegeben wird. Dass dieses gerade bei erhöhter Temperatur besser vor sich ging, zeigt, dass die Dissociation durch Temperaturerhöhung verstärkt wird. Auch Arrhenius und Madsen fanden bei der Tetanolysin-Antitoxinverbindung eine Erhöhung der Dissociationsconstante mit der Temperatur und konnten daraus schliessen, dass die Bindung des Tetanolysins an sein Antitoxin ein exothermischer Process ist. Bei allen exothermischen Processen wird nämlich das Gleichgewicht mit steigender Temperatur immer derart verschoben, dass die Dissociation grösser wird, wie sich unmittelbar aus einer von van't Hoff entwickelten Formel ergiebt, deren Erläuterung hier aber zu weit führen würde.

Ich stellte die Versuche mit dem Niederschlag an, den ich durch Vermischen von Pferdeserum mit entsprechendem Präcipitin erhielt.



Dieser Niederschlag wurde fünfmal mit physiologischer Na Cl-Lösung gewaschen und jedesmal centrifugirt. Schliesslich enthielt das Waschwasser keine Spur Eiweiss mehr. Dann wurde wieder etwas physiologische Kochsalzlösung aufgefüllt und, in einigen Versuchen mit Zusatz von etwas Thymol, $^1/_2$ bis mehrere Stunden bei gewöhnlicher Temperatur oder im Brütschrank stehen gelassen. Der Niederschlag wurde dann nochmals abcentrifugirt und wiederum mit Kochsalzlösung nachgewaschen, und so im ganzen fünfmal. Nachdem die ersten, durch kurzes Waschen gewonnenen Waschwässer sich als völlig eiweissfrei erwiesen hatten, zeigten die letzten 5 Waschwässer alle wieder deutliche Spuren Eiweiss, welches also offenbar aus dem Niederschlag wieder in Lösung gegangen war. Dieses Eiweiss konnte nun sein:

1) einfach gelöster Niederschlag,
2) abgelöstes Präcipitin,
3) abgelöste präcipitable Substanz,
4) oder eine Mischung von abgelöstem, freiem Präcipitin und freier präcipitabler Substanz nebeneinander in Lösung.

Am leichtesten ist stets der Nachweis von präcipitabler Substanz. Man erkennt diese einfach daran, dass sie, mit reichlichem Präcipitin versetzt, einen Niederschlag giebt. In der That gab jedes der Waschwässer, mit neuem Präcipitin versetzt, einen Niederschlag.

Dagegen ist es mir nicht gelungen, Präcipitin in dem Waschwasser nachzuweisen. Jedoch darf man das auch eigentlich nicht erwarten. Denn eine so geringe Menge von Präcipitin ist durch Zusatz präcipitabler Substanz nicht nachzuweisen, da der Niederschlag sich in einem Ueberschuss präcipitabler Substanz wieder löst. Jede, noch so kleine Menge präcipitabler Substanz wird aber in unserem Fall schon einen Ueberschuss bedeuten; und geht man unter ein gewisses Minimum, so stellt das ganze Gemisch eine so starke Verdünnung der reactionsfähigen Stoffe dar, dass nichts mehr ausfällt. Ich habe deshalb nach mehreren vergeblichen Versuchen auf einen exacten Nachweis des etwa in Lösung gegangenen Präcipitins verzichtet.

Was nun die Möglichkeit betrifft, dass das in das Waschwasser in Lösung gegangene Eiweiss einfach geringe Mengen des in Salzwasser vielleicht nicht ganz unlöslichen Niederschlags selbst sind, so steht dieser Auffassung die Thatsache im Wege, dass das Waschwasser ja mit Präcipitin wiederum einen Niederschlag giebt. Das zeigt, dass der Niederschlag in unverändertem Zustande doch nicht in der Weise löslich ist, um den Eiweissgehalt des Waschwassers zu erklären: denn bei erneutem Zusatz von Präcipitin fällt er ja aus derselben Lösung wieder aus.

Aus alledem folgt, dass beim Auswaschen des Niederschlags in der That eine Zerlegung desselben stattgefunden hat. Sicher nachweisen konnte ich allerdings nur die Ablösung von präcipitabler Substanz. Wenn ich daher den Versuch in der Absicht unternommen hatte, um zur Frage



der Reversibilität der Präcipitinreaction Stellung zu nehmen, so kann ich als sicher nur das eine aussagen: *Der Niederschlag ist im Stande, einen Theil der in ihm gebunden enthaltenen präcipitablen Substanz gegen physiologische Kochsalzlösung abzugeben.*

Nun lässt sich aber für diese Frage noch ein anderer, schon bekannter Versuch verwerthen. Zum Zustandekommen eines kräftigen Niederschlags kommt es nämlich nicht allein auf die absoluten Mengen der reagirenden Stoffe an, sondern auch auf die relativen Mengen beider. Diese Thatsache ist bei jedem Präcipitin leicht zu beobachten und von *Eisenberg*, *Landsteiner*, *P. Th. Müller*, *Kraus* u. A. schon häufig beschrieben worden. Die bisher geltenden Gesetze lassen sich folgendermaassen zusammenfassen: Wenn man bei einer Versuchsreihe die Menge der präcipitablen Substanz constant hält und die Menge des Präcipitins vom ersten bis zum letzten Röhrchen allmählich steigert, so wächst auch die Menge des Niederschlags bis zu einer gewissen Grenze und bleibt von da an constant. Wenn man aber die Menge des Präcipitins constant hält und die präcipitable Substanz steigert, so wächst zunächst die Menge des Niederschlags bis zu einem Optimum und fällt bei weiterer Steigerung der präcipitablen Substanz allmählich wieder auf 0. Kurz hatte ich (62) dieses Gesetz ausgedrückt: *Ueberschuss des Präcipitins ist ohne Einwirkung, Ueberschuss der präcipitablen Substanz hemmt die Niederschlagsbildung.* Den Ueberschuss der präcipitablen Substanz kann man nun auf zwei verschiedene Weisen zufügen, entweder gleich auf einmal, sodass es überhaupt nicht zur Niederschlagsbildung kommt, oder nach einander in Portionen; man lässt mit einer kleinen Menge erst einen Niederschlag entstehen und bringt ihn durch weitere Zugaben wieder in Lösung. Hierbei hatte ich nun gefunden, dass die minimale Menge präcipitabler Substanz, welche gerade ausreicht, um die Niederschlagsbildung aufzuheben, unabhängig davon ist, ob man den ersten oder den zweiten Weg wählt. Hieraus geht hervor, dass die Bindung des Präcipitins an die präcipitable Substanz ein reversibler Process ist und unabhängig davon, in welcher Reihenfolge die reagirenden Stoffe zugegeben werden, ob auf einmal oder in Portionen. Der endgültige Zustand der Mischung ist allein von dem Mengenverhältniss der reagirenden Stoffe abhängig. Für die vorliegende Frage entnehmen wir aber diesem Versuche Folgendes: Die Verbindung von Präcipitin mit präcipitabler Substanz, welche durch den Niederschlag repräsentirt wird, verhält sich unter gewissen Bedingungen (nämlich einem Ueberschuss von präcipitabler Substanz gegenüber) genau so, als ob sie in Form ihrer einzelnen, unverbundenen Componenten zugefügt worden wäre; es ist für den endgültigen Zustand der Mischung gleichgültig, ob beide schon zu einem Niederschlag vereinigt waren oder nicht. (Dies scheint mir nach neueren Erfahrungen allerdings nur für stark verdünnte Reactionsgemische zu gelten.)

Nun war es mein Bestreben, die Exactheit dieser Untersuchungen durch zahlenmässige Angaben und womöglich durch die Aufstellung einer Reactionsgleichung zu erhöhen, wie es Arrhenius und Madsen für das Tetanolysin gethan haben. Zahlreiche Versuche ergaben mir jedoch, dass dies für die Präcipitine vorläufig nicht ausführbar ist. Die Schwierigkeiten hierin und die Ursachen, warum es hier anders ist als bei den Arrhenius-Madsen'schen Untersuchungen sind folgende.

Um zu einer Gleichung über den Gleichgewichtszustand zu gelangen, ist es zunächst nothwendig, dass man annehmen darf, dass stets eine bestimmte Anzahl Moleküle der einen Substanz mit einer bestimmten Anzahl von Molekülen der anderen Substanz zu einer bestimmten Zahl von Molekülen der Verbindung zusammentrete. So kann man aus der Arrhenius-Madsen'schen Formel

$$\frac{\text{Toxin}}{\text{Vol}} \cdot \frac{\text{Antitoxin}}{\text{Vol}} = \text{K.} \left(\frac{\text{Toxin-Antitox.-Verb.}}{\text{Vol}}\right)^2$$

schliessen, dass 1 Molekül Toxin und 1 Molekül Antitoxin zu 2 Molekülen der Verbindung zusammentreten. So wenig man sich nun hiervon auch eine klare Vorstellung machen kann, so zeigt doch die Constanz der Gleichung, dass irgend ein wahrer Kern hinter ihr steckt. Madsen glaubt übrigens, dieselbe Gleichgewichtsbedingung für das Diphtherietoxin und sein Antitoxin feststellen zu können.

Diese Constanz der Bindungsverhältnisse fällt nun bei den Präcipitinen, wie bei den Agglutininen und Amboceptoren von vorne herein fort. So haben zuerst Ehrlich und Morgenroth für die Amboceptoren der Hämolysine nachgewiesen, dass die rothen Blutkörperchen nicht nur diejenige Menge Amboceptoren binden können, welche bei geeignetem Complementzusatz zu ihrer completen Lösung ausreicht, sondern mitunter ein erhebliches Multiplum dieser Menge. Dass übrigens die Amboceptorblutkörperchenbindung ebenfalls reversibel ist, geht aus dem Versuch von Morgenroth hervor, der solche mit Amboceptoren reichlich beladenen Blutkörperchen vermischte und dann beobachtete, dass bei Zusatz von Complement alle Blutkörperchen gelöst werden, sodass man daraus schliessen muss, dass eine gleichmässige Vertheilung der ursprünglich nur an die ersten Blutkörperchen gebundenen Amboceptoren über alle Blutkörperchen stattgefunden hat. Ferner haben Eisenberg und Volk beobachtet, dass Bacillen nicht nur die zu ihrer Agglutination gerade nothwendige Menge von Agglutininen binden, sondern ein vielfaches Multiplum derselben. Und auch bei den Präcipitinen ist von den schon mehrfach citirten Autoren gefunden worden, dass der Niederschlag im Stande ist, erhebliche Mengen neu zugesetzten Präcipitins zu absorbiren. Nach Pfeiffer und Friedberger besteht dasselbe wechselhafte Bindungsverhältniss zwischen Choleravibrionen und den zugehörigen Amboceptoren. Diese Thatsachen sind zwar leicht dadurch zu erklären, dass die Blutkörperchen, Vibrionen, Eiweissmoleküle (oder vielleicht Molekül-



complexe) mehrere haptophore Gruppen besitzen, welche nicht alle besetzt zu sein brauchen, um die Agglutination, Hämolyse, Präcipitation etc. hervorzubringen. Derjenige Ausdruck der Arrhenius-Madsen'schen Gleichung, welcher mit „Toxin-Antitoxin-Verbindung" wiedergegeben ist, hat kein genau entsprechendes Analogon bei der Präcipitinreaction, weil der Niederschlag eine wechselnde Zusammensetzung hat.

Nun ist dies ja an sich kein Grund, dass man nicht auch die Gesetzmässigkeit der Präcipitinreaction formelmässig ausdrücken könnte, aber es tritt eine principielle Schwierigkeit hinzu, die mir einer ganz besonderen Untersuchung zu bedürfen scheint und ausserdem sehr grosse Mengen von Präcipitinmaterial erfordert, da die einzig mögliche Messung der Niederschlagsmenge, die directe Wägung, bei den für andere Zwecke völlig ausreichenden kleinen Mengen ganz illusorisch ist.

Verzeichniss der Literatur über Eiweisspräcipitine, einschliesslich der wichtigsten Arbeiten über Gleichgewichtszustände bei Antikörpern.

(Die rein forensische Literatur ist nicht vollständig berücksichtigt.)

1) Alkan, Reinhold, Ueber den Einfluss der Salzconcentration auf die Präcipitinreaction. Diss. Würzburg. 1893. — 2) Arrhenius und Madsen, Anwendung der physikalischen Chemie auf das Studium der Toxine und Antitoxine. Festskrift ved Indvielsen af Statens Serum Institut, Kopenhagen 1902 und Zeitschr. f. physikal. Chemie 1903. 44, 1. — 3) Aschoff, L., Ehrlich's Seitenkettentheorie. Jena 1902. — 4) Ascoli, M., Ueber den Mechanismus der Albuminurie durch Eiereiweiss. Münch. med. Wochenschr. 1902. No. 10. — 5) Derselbe, Neue Thatsachen und neue Ausblicke in der Lehre der Ernährung. Münch. med. Wochenschr. 1903. No. 5. — 6) Ascoli, A., Passirt Eiweiss die placentare Scheidewand? Z. f. physiol. Ch. 36. S. 498. — 7) Bashford, Report to the Scientific Assessors of the Worshipful Company of Grocers. London. 25. March 1902. — 8) Bertarelli, Die Verwendung der biologischen Methode zur Auffindung und Diagnose der Hülsenfruchtmehle mit besonderer Berücksichtigung der Wicke. Centralbl. f. Bakt. 2. Abth. 1903. XI. S. 8. — 9) Bordet, J., Mécanisme de l'agglutination. Ann. Pasteur. 1899. p. 240. — 10) Derselbe, Agglutination et dissolution des globules rouges. Ann. Pasteur. 1898. — 11) Camus, Spécificité et condition d'action des précipitines. C. R. de la Soc. de Biol. 1901. 6. Jul. — 12) Carrara, M., Siero precipitante specifico per il sangue ottenuto mediante inezioni di nucleoproteidi. Rivista critica di Clin. med. III. 1902. No. 37. — 13) Deutsch, L., Le diagnostic des taches de sang etc. 13 Congr. internat. de Méd. Paris. Sect. de Méd. lég. 8 août. p. 661. — 14) Derselbe, Die forensische Serumdiagnose des Blutes. Centralbl. f. Bakt. 1901. 29. S. 661. — 15) Dieudonné, Beiträge zum biologischen Nachweis von Menschenblut. Münch. med. Wochenschr. 1901. No. 14. — 16) v. Dungern, Beiträge zur Immunitätslehre. Münch. med. Wochenschr. 1900. S. 667 u. 962. — 17) Derselbe, Die Antikörper. Jena 1903. — 18) Derselbe, Bindungsverhältnisse bei der Präcipitinreaction. Centralbl. f. Bakt. 1903. 34, 4. — 19) Ehrlich, P., Croonian Lecture „On immunity with special reference to Cell-Life". 22. März 1900. Proc. of the Royal Soc. Vol. 66. p. 424. — 20) Derselbe, Schlussbetrachtungen. Nothnagel's Spec. Path. und Therapie. Bd. 8. Wien 1901. — 21) Derselbe, Ueber die Giftcomponenten



des Diphtherietoxins. Berl. klin. Wochenschr. 1903. No. 35. — 22) Eisenberg, Ph., Beiträge zur Kenntniss der specifischen Präcipitationsvorgänge. Bull. de l'Acad. d. sc. Cracovie. 1902. p. 289 und Centralbl. f. Bakt. 1903. — 23) Derselbe, Ueber die Bindungsverhältnisse zwischen Toxin und Antitoxin. Centralbl. f. Bakt. Bd. 34, 3 und Bull. de l'Ac. d. sc. Cracovie. 4. Mai 1903. — 24) Derselbe und Volk, Untersuchungen über die Agglutination. Wiener klin. Wochenschr. 1901. S. 1221. — 25) Fisch, Studies on Lactoserum. Courier of Med. St. Louis 1900. — 26) Fuhrmann, Franz, Ueber Präcipitine und Lysine. Hofmeister's Beitr. 1903. III. S. 417. — 27) Fuld, Ueber das Bordet'sche Lactoserum. Hofmeister's Beiträge. 1902. II. S. 425. — 28) Gengou, O., Sur les substances sensibilatrices des sérums actifs contre les substances albuminoides. Annales Pasteur. 1902. XVI. p. 25. — 29) Gruber, Max u. v. Pirquet, Cl., Toxin und Antitoxin. Münch. med. Wochenschr. 1903. 28 u. 29. — 30) Derselbe, Wirkungsweise und Ursprung der activen Stoffe in den präventiven und antitoxischen Seris. Wiener klin. Wochenschr. 1900 No. 40. — 31) Derselbe, Toxin und Antitoxin. Münch. med. Wochenschr. 1903. No. 42. — 32) Halban und Landsteiner, Ueber Unterschiede des fötalen und mütterlichen Blutserums und über eine agglutinations- und fällungshemmende Wirkung des Normalserums. Münch. med. Wochenschr. 1902. No. 12. — 33) Hamburger, Franz, Biologisches über die Eiweisskörper der Kuhmilch und über Säuglingsernährung. Wiener klin. Wochenschr. 1901. No. 49. — 34) Derselbe, Zur Frage der Immunisirung gegen Eiweiss. Wiener klin. Wochenschr. 1902. No. 45. — 35) Derselbe, Arteigenheit und Assimilation. Wien 1903. — 36) Derselbe u. Moro, E., Ueber die biologisch nachweisbaren Veränderungen des menschlichen Blutes nach Seruminjectionen. Wiener klin. Wochenschr. 1903. No. 15. — 37) Hewlett u. Rowland, A new quantitative method for serum diagnosis. Transactions of the Path. Soc. of London. Vol. 55. p. 138. — 38) von Horn, Carl, Ueber den Einfluss der Temperatur auf die Präcipitinreaction. Diss. Würzburg. 1903. — 39) Jacoby, Martin, Ueber Ricinimmunität. Hofmeister's Beitr. 1901. Bd. I. p. 51. — 40) Ide, Die Antikörper der chemisch reinen Eiweissstoffe. Fortschr. d. Med. 1901. — 41) Kister und Weichardt, Weiterer Beitrag zur Frage des biologischen Blutnachweises. Zeitschr. f. Med.-Beamte. 1902. No. 20. — 42) Kowarski, Alb., Ueber den Nachweis von pflanzlichem Eiweiss auf biologischem Wege. Deutsche med. Wochenschr. 1901. No. 27. S. 442. — 43) Kraus, R., Ueber specifische Reaction in keimfreien Filtraten aus Cholera-, Typhus-, Pestbouillonculturen, erzeugt durch homologes Serum. Wiener klin. Wochenschr. 1897. No. 32. S. 736. — 44) Kraus u. Eisenberg, Ueber Immunisirung mit Immunsubstanzen. Centralbl. f. Bakt. 1902. 31. No. 5. — 45) Derselbe u. v. Pirquet, Weitere Untersuchungen über specifische Niederschläge. Centralbl. f. Bakt. 1902. Bd. 32. S. 60. — 46) Landsteiner, Karl, Ueber Serumagglutinine. Münch. med. Wochenschr. 1902. No. 40. — 47) Derselbe, Ueber Beziehungen zwischen dem Blutserum und den Körperzellen. Münch. med. Wochenschr. 1903. No. 42. — 48) Derselbe und Calvo, Zur Kenntniss der Reactionen des normalen Pferdeserums. Centralbl. f. Bakt. 1902. Bd. 31. S. 781. — 49) Derselbe und v. Eisler, Ueber Präcipitinreactionen der menschlichen Harnes. Wiener klin. Wochenschr. 1903. No. 1. — 50) Derselbe und Jagic, Ueber die Verbindungen und die Entstehung von Immunkörpern. Münch. med. Wochenschr. 1903. No. 18. — 51) Leblanc, Alphonse, Contribution à l'étude de l'immunité acquise. La Cellule, t. XVIII. 2 fasc. 31. Mai 1901. — 52) Leclainche et Vallée, H., Sur les anticorps albumineux. Semaine méd. 1901. No. 4 und Comptes R. de la Soc. de Biol. 19. Jan. 1901. — 53) Liepmann, W., Ueber ein für menschliche Placenta specifisches Serum. Deutsche med. Wochenschr. 1902. No. 51. 1903. No. 5 u. 22. — 54) Linossier, F. et Lemoine, G. H., Sur ies substances précipitantes des albumines (précipitines) contenues dans certains sérums spécifiques. C. R. de la Soc. de Biol. 1902. p. 85. — 55) Dieselben, Sur la specificité des sérums précipitants. C. R. de la Soc. de Biol.



1902. 8. März. — 56) Madsen, Thorvald, La constitution du poison diphtérique. Centralbl. f. Bakt. Bd. 34. S. 630. — 57) Mertens, V. E., Ein biologischer Nachweis für die Herkunft des Albumen im Nephritisharn aus dem Blute. Deutsche med. Wochenschr. 1901. No. 11. — 58) Metchnikoff, Élie, L'Immunité. Paris 1902. — 59) Meyer, Fritz und Aschoff, L., Ueber die Receptoren der Milcheiweisskörper. Berl. klin. Wochenschr. 1902. No. 27. — 60) Michaelis, L., Untersuchungen über Eiweisspräcipitine, zugleich ein Beitrag zur Lehre von der Eiweissverdauung. Deutsche med. Wochenschr. 1902. No. 11. — 61) Derselbe, Inactivirungsversuche mit Präcipitinen. Centralbl. f. Bakt. Bd. 22. 6. S. 458. — 62) Derselbe, Ueber Hemmungen der Präcipitinreaction. Hofmeister's Beiträge. 1903. IV. 1/2. — 63) Derselbe, Die Bedeutung der Präcipitinreaction für die Ernährungsphysiologie. Zeitschr. f. diät. u. physikal. Ther. 1902/3. VI. 10. — 64) Derselbe und Oppenheimer, Carl, Ueber Immunität gegen Eiweisskörper. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1902. Physiol. Abth. Suppl. — 65) Moll, L., Ueber Blutveränderungen nach Eiweissinjectionen. Hofmeister's Beiträge. 1903. IV. S. 578. — 66) Morgenroth, J., Ueber die Bindung hämolytischer Amboceptoren. Münch. med. Wochenschr. 1903. 2. — 67) Moro, E., Biologische Beziehungen zwischen Milch und Serum. Wiener klin. Wochenschr. 1901. S. 1074. — 68) Müller, Paul Theodor, Vergleichende Studien über die Gerinnung des Caseïns durch Lab und Lactoserum. Münch. med. Wochenschr. 1902. S. 272. — 69) Derselbe, Dasselbe. Arch. f. Hygiene. 1902. Bd. 44. S. 126. — 70) Derselbe, Weitere Studien über die Fällung des Caseïns durch Lab und Lactoserum. Centralbl. f. Bakt. 1902. Bd. 32. S. 521. — 71) Myers, On immunity against proteïds. Proc. path. Soc. 1900. S.-A. und Centralbl. f. Bakt. 1900. Bd. 28. S. 237. — 72) Nolf, Contribution à l'étude des sérums antihématiques. Ann. Pasteur. 1900. Bd. XIV. p. 297. — 73) Derselbe, Étude des propriétés biologiques des différentes propeptones dérivés d'une même substance albuminoïde. Bull. de l'acad. royale de Belgique. 1902. Nov. p. 859. — 74) Nuttal und Dinkelspiel, On the formation of specific anti-bodies in the blood following upon treatment with the sera of different animals together with their use in legal medicine. Journ. of Hygiene. 1901. I. No. 3. — 75) Obermayer, F. und Pick, E. P., Biologisch-chemische Studie über das Eierklar. Wiener klin. Rundschau. 1902. No. 15. — 76) Dieselben, Ueber den Einfluss physikalischer und chemischer Zustandsänderungen präcipitogener Substanzen auf die Bildung von Immunpräcipitinen. K. k. Ges. der Aerzte. Wien. 22. Mai 1903 (Ref. in Wiener klin. Wochenschr. 1903. No. 22). — 77) Paltauf, Ueber Agglutination und Präcipitation. Deutsch. med. Wochenschr. 1903. S. 946. — 78) Pick, E. P., Zur Kenntnisa der Immunkörper. Hofmeister's Beitr. 1901. Bd. I. S. 351 u. 445. — 79) Pope, Carlyle u. Sollmann, Torvald, Are the specific biologic properties of milk concerned in nutrition? Americ. Medicine. IV. 2. 1902. p. 417. — 80) Rostoski, Ueber den Werth der Präcipitine als Unterscheidungsmittel für Eiweisskörper. Münch. med. Wochenschr. 1902. No. 15. — 81) Derselbe, Zur Kenntniss der Präcipitine. Habil. Schrift. Würzburg 1902. — 82) Derselbe, Ueber Albumosen- und Peptonpräcipitine. Physik.-med. Gesellsch. Würzburg. 1902. — 83) Sacconaghi, G. L., Ueber die Präcipitine der Verdauungsproducte. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 51. 3/4. 1903. — 84) Schlossmann, Arthur und Moro, Ernst, Zur Kenntniss der Arteigenheit der verschiedenen Eiweisskörper der Milch. Münch. med. Wochenschr. 1903. 14. S. 597. — 85) Schütze, A., Ueber ein biologisches Verfahren zur Differencirung der Eiweissstoffe verschiedener Milcharten. Zeitschr. f. Hyg. 1901. Bd. 36. S. 5. — 86) Derselbe, Zur Kenntniss der Präcipitine. v. Leyden-Festschrift. 1902. Bd. I. S. 307. — 87) Derselbe, Weitere Beiträge zum Nachweis verschiedener Eiweissarten. Zeitschr. f. Hyg. 1901. Bd. 38. S. 487. — 88) Derselbe, Ueber weitere Anwendungen der Präcipitine. Deutsche med. Wochenschr. 1902. S. 804. — 89) Derselbe, Ueber die Unterscheidung von Menschen- und



Thierknochen mittels der Wassermann'schon Differencirungsmethode. Deutsche med. Wochenschr. 1903. S. 62. — 90) Stern, Ueber den Nachweis des menschlichen Blutes durch ein Antiserum. Deutsche med. Wochenschr. 1901. No. 9. — 91) Tchistovitch, Études sur l'immunisation contre le sérum d'anguille. Ann. Pasteur. 1899. Bd. XIII. p. 406. — 92) Umber, Zur Chemie und Biologie der Eiweisskörper. Berliner klin. Wochenschr. 1902. S. 657. — 93) Wassermann, Untersuchungen über einige theoretische Punkte der Immunitätslehre. Zeitschr. f. Hyg. 1896. Bd. 22. S. 263. — 94) Derselbe, Congr. f. inn. Med. 1900. S. 501. — 95) Derselbe, Ueber Agglutinine und Präcipitine. Zeitschr. f. Hyg. 1903. Bd. 42, 2. S. 267. — Derselbe, Hämolysine, Cytotoxine und Präcipitine. Volkmann's Sammlung. No. 331. — 97) Derselbe und Schütze, Ueber eine neue forensische Methode zur Unterscheidung von Menschen- und Thierblut. Berl. klin. Wochenschr. 1901. S. 187. — 98) Ueber die Specificität der Eiweisspräcipitirenden Sera und ihre Werthbemessung in der Praxis. Deutsche med. Wochenschr. 1903. No. 11. — 99) Weichardt, W., Der Nachweis individueller Blutdifferenzen. Hygien. Rundschau. 1903. No. 15. — 100) Ziemke, E., Zur Untersuchung von Menschen- und Thierblut mit Hilfe eines specifischen Serums. Deutsche med. Wochenschr. 1901. No. 26. S. 424. — 101) Zuelzer, G., Zur Frage der biologischen Reaction auf Eiweiss in Blut und Harn. Deutsche med. Wochenschr. 1901. S. 219.

Anhang.

Tabelle 1.

a) Pferdeserumpräcipitin, 10 fach isotonisch verdünnt, = P.

P		Sofort	Nach 24 Stunden
0,25	Pferdeserum (1/2) 1 Tropfen	trüb	+ abgesetzt
0,25	Pferdealbumin 1 Tropfen	klar	klar
0,25	Pferdepseudoglobulin 1 Tropfen	trüb	+ abgesetzt
0,25	Pferdeeuglobulin 1 Tropfen	Hauch	Spur abgesetzt

b) Pferdeserumpräcipitin, 3 fach verdünnt, = P_1.

P_1	Pferdeserumalbumin	Sofort	Nach 24 Stunden
0,2	2,0	Hauch	Minimaler Niederschlag
0,5	1,5	Deutlicher Hauch	Etwas Niederschlag abgesetzt

Tabelle 2.

	a	b	c	d	e	f	g
A. Pferdeserumpräcipitin . .	1,0	1,0	1,0	1,0	0,5	0,3	0,2
Euglobulin	0,3	0,6	1,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Reaction	†††	†††	†††	†††	††	†	†



B. Die abgeheberten klaren Flüssigkeiten der obigen Versuchsröhrchen werden als a′, b′ . . . bezeichnet.

No.			Reaction
1	a′ 0,3 + Eugl.	3 Tropfen	†
	a′ 0,3 + Pseudogl.	3 „	†††
2	b′ 0,2 + Eugl.	3 „	0
	b′ 0,2 + Eugl.	8 „	Spur
	b′ 0,2 + Pseudogl.	2 „	††
3	c′ 0,2 + Eugl.	4 „	0
	c′ 0,2 + Eugl.	9 „	Spur
	c′ 0,2 + Pseudogl.	2 „	††
4	d′ 0,2 + Eugl.	4 „	0 } !!
	d′ 0,2 + Eugl.	12 „	0 } !!
	d′ 0,2 + Pseudogl.	2 „	† } !!
5	e′ 0,3 + Eugl.	4 „	0
	e′ 0,3 + Pseudogl.	2 „	etwas trüb
6	f′ 0,3 + Eugl.	4 „	0
	f′ 0,3 + Pseudogl.	2 „	leicht trüb
7	g′ 0,8 + Eugl.	6 „	0
	g′ 0,8 + Pseudogl.	3 „	0 ?

Tabelle 3.

A. Bemessung des Vollserumpräcipitins gegen Pseudoglobulin.

Pseudoglobulin . . .	0,5	0,5	0,5
Präcipitin $^1/_{10}$	0,3	0,6	—
Präcipitin voll	—	—	0,1
Reaction	0	0 ?	trüb

Werthigkeit also $\frac{0,5}{0,1}$ (höchstens $\frac{0,5}{0,05}$).

B. Bemessung des Pseudoglobulinpartialpräcipitins gegen Pseudoglobulin.

Pseudoglobulin .	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Partialpräcipitin .	0,1	0,3	0,6	1,0	1,5
Reaction	0	?	†	††	†††

Werthigkeit also $\frac{0,3}{0,6}$ (höchstens $\frac{0,3}{0,3}$).

Tabelle 4.

5 ccm Pferdeserumpräcipitin mit 10 ccm Pferdeserumeuglobulin versetzt. Nach dem Absetzen des Niederschlags wird scharf centrifugirt und die klare Flüssigkeit abgegossen. Diese, das Partialpräcipitin für Pseudoglobulin, wird als π bezeichnet.

π	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Euglobulin	1 Tr.	0,1	0,3	1,0	—	—	—	—	—	—
Pseudoglobulin . .	—	—	—	—	1 Tr.	0,1	0,3	—	—	—
Albumin	—	—	—	—	—	—	—	0,1	1,0	2,0
Reaction sofort . .	0	0	0	0	trüb	etwas trüb	etwas trüb	0	0 ?	0 ?
Reaction nach 24 Std.	0	0 ?	0 ?	0	††	†	† wenig	0	† wenig	Spur

XXXI.

Zur Kenntniss der sporadischen einheimischen Dysenterie.

Von

Privatdocent Dr. **A. Albu**, Berlin.

Die Ruhr ist im letzten Vierteljahrhundert in Deutschland eine so seltene Krankheit gewesen, dass selbst sehr beschäftigte Aerzte sie nicht zu Gesicht bekommen haben. Die öffentliche Aufmerksamkeit wurde darauf erst wieder gelenkt, als am Niederrhein in dem dicht bevölkerten Industriebezirk der Ruhr — nomen est omen! — Mitte der 90er Jahre eine heftige Epidemie ausbrach, die auch gegenwärtig noch nicht ganz abgelaufen zu sein scheint. Seitdem sind die Nachrichten über das erneute Auftreten der Dysenterie auch an anderen Orten nicht mehr verstummt, sodass W. Kruse, einer der verdientesten neueren Forscher auf dem Gebiete der Ruhrforschung (1), mit vollem Recht die öffentliche Hygiene zu Schutzmaassregeln gegen die immer bedrohlicher werdende Gefahr dieser Volkskrankheit aufgerufen hat. So wenig wie andere Gegenden Deutschlands ist auch der Norden desselben verschont geblieben; ja sogar in der nächsten Nähe Berlins, in dem Militärlager von Döberitz ist vor einigen Jahren eine ausgedehnte Ruhrepidemie zum Ausbruch gekommen.

Mit den Hilfsmitteln der modernen Forschung ausgestattet, ist die Wissenschaft beim Studium der neueren Epidemien viel erfolgreicher gegenüber der früher ganz verwirrten Aetiologie dieser Erkrankung gewesen. Es kann gegenwärtig als feststehend erachtet werden, dass wir zwei Gruppen von Dysenterieerkrankungen streng voneinander zu scheiden haben: 1. die echte Amöbendysenterie, welche gegenwärtig vielfach auch noch als „tropische" bezeichnet wird, erzeugt von einer Amoeba coli, wie sie zuerst von dem russischen Forscher Lösch (2) 1871 bei einem chronisch ruhrkranken Arbeiter in Petersburg in den Ausleerungen desselben gesehen worden ist. Eben dasselbe Protozoon anscheinend entdeckte R. Koch (3) bei Gelegenheit seiner Cholerastudien in Aegypten 1883 in den Dejectionen der dortigen Ruhrkranken, und bald danach wies denn auch Kartulis (4) die Amoeba coli in der That als den Erreger der dortigen Endemie nach. Seine sorgfältigen, umfassenden Untersuchungen haben später eine Bestätigung gefunden sowohl durch Coun-

cilman und Lafleur (5), wie durch Kruse und Pasquale (6), welche in gleicher Weise diese Amöbe regelmässig in den Stuhlgängen der Kranken, sowie in der Darmwand und in dem Leberabscess der Gestorbenen fanden.

2. Die Bacillendysenterie. Nachdem schon früher oft Bakterien der verschiedensten Art in den Fäces der Ruhrkranken gesehen und als Erreger der Erkrankung angesprochen worden waren, hat die ätiologische Bedeutung von pflanzlichen Lebewesen für die Entstehung der Dysenterie zuerst Ogata beim Studium der japanischen Ruhr wahrscheinlich gemacht. Der sichere Nachweis des pathogenen Bakterium gelang aber erst Shiga (7) 1898; unabhängig von ihm fand W. Kruse (1) 1898 und 1900 anscheinend genau denselben Bacillus als Erreger derjenigen Ruhr, welche am Niederrhein epidemisch herrscht. Es hat sich alsbald gezeigt, dass die Bacillenruhr eine ausserordentliche Verbreitung hat und in den verschiedensten Gegenden der Erde auftritt, sowohl in tropischen und subtropischen Ländern, als auch in unserer Zone, ja es hat sogar den Anschein, als ob die Bacillenruhr eine viel häufigere Erkrankung ist, als die Amöbendysenterie. Der Shiga-Kruse'sche Ruhrbacillus wurde auf den Philippinen von Flexner gefunden, in Russland durch L. Rosenthal (8), in Holland durch Spronck, in Deutschland durch Czaplewski in Köln und von v. Drigalski (9) bei der Döberitzer Epidemie.

Strittig ist bislang noch die Frage, ob die echte Amöbendysenterie nur ein Kind der heissen Zone ist, wie es namentlich in neuerer Zeit noch von Kruse behauptet worden ist, oder ob sie auch in unseren Gegenden vorkommt. Für die letztere Thatsache spricht schon die oben erwähnte älteste Mittheilung von Lösch. Alsdann fand Hlawa 1887 die Amöben bei einer Ruhrepidemie in der Prager Irrenanstalt und auch in einigen sporadischen Fällen daselbst und konnte den Nachweis ihrer specifischen pathogenen Bedeutung durch den positiven Uebertragungsversuch auf Thiere (Hunde und namentlich Katzen) erbringen. Später wurden die Amöben noch in vereinzelten Fällen gefunden von Kartulis in Griechenland 1890, in Amerika von einer ganzen Reihe von Autoren: Osler, Lafleur, Stengel, Simon, Musser, Neisser, Eichenberg und vor allem in grösseren Beobachtungsreihen von Lutz und Dock, beide 1891.

In Deutschland wurde die Dysenterieamöbe zunächst bei einigen Ruhrerkrankungen von Kindern gefunden von L. Pfeiffer (10) 1890 in Weimar und von Kahen (11) 1891 in Graz. Alsdann berichteten Quincke und Roos [Kiel (12)] 1893 über Amöbenbefunde bei ruhrähnlichen Erkrankungen, Manner (14) beobachtete 1896 in Wien einen durch Complication mit Leberabscess tödtlich verlaufenden Fall. Im selben Jahre berichteten Boas (15) und Borchardt (16) über einige leichtere chronische Fälle aus Berlin, 1897 theilte Sorgo (17) einen in Wien autochthonen Fall mit, der in Heilung überging, Kernich und Ucke



(18 und 19) beobachteten in Petersburg einen chronischen und 6 acute Fälle, Quincke berichtete 1899 wiederum über zwei chronische leichtere Fälle und schliesslich erkannte H. Jäger (20) 1901 die echte Amoeba coli als Ursache zweier Epidemien in den Königsberger Kasernen, bei welchen von 30 Fällen zwei tödtlich endeten.

Will man diese nebeneinander gereihten Beobachtungen kritisch sichten, so muss man zunächst die Thatsache sich vor Augen halten, dass der Begriff der Dysenterie leider kein feststehender ist. Nicht nur in der ärztlichen Praxis, sondern auch in der Literatur werden vielfach chronische Diarrhoen verschiedenster Art ohne zwingenden Grund als Dysenterie bezeichnet, und die Begriffsverwirrung ist nun noch gesteigert worden durch die Einführung des neuen Ausdrucks „Amöbenenteritis“ (Lutz, Quincke und Roos, Boas, Sorgo, Kernig und Ucke) in Fällen, wo sich die Amöben bei mehr oder minder schweren chronischen Diarrhoen fanden. Offenbar haben sich die Autoren gescheut, den Ausdruck „Dysenterie“ zu gebrauchen, weil in diesen nicht letal verlaufenden Fällen kein anatomischer Befund erhoben werden konnte und auch der ganze Charakter des Krankheitsbildes nicht den Eindruck einer schweren Dysenterie machte.

Die klinische Symptomatologie reicht aber m. E., wenn sie scharf gefasst wird, vollkommen aus, um den Begriff „Dysenterie“ fest zu umgrenzen. Nur solche Fälle dürfen als Dysenterie bezeichnet werden, in denen sich der folgende typische Symptomencomplex findet: profuse, dünnflüssige, durchweg blutig-schleimige Diarrhoen, die Tage und Wochen lang andauern, meist mit starkem Tenesmus einhergehen, oft auch mit Darmkolikschmerzen vergesellschaftet sind und zu einer erheblichen Beeinträchtigung des Ernährungs- und Kräftezustandes führen. Das sind die Fälle, denen nekrotische und geschwürige Processe der Darmwand zu Grunde liegen, erzeugt entweder von der Amoeba coli oder dem Shiga-Kruse'schen Bacillus.

In denjenigen Fällen, wo nur leichtere Diarrhoen ohne die gekennzeichnete Beschaffenheit der Dejectionen und ohne erhebliche Störungen der Darmresorption bestehen, da mögen wohl auch die Amöben, welche in den Fäces solcher Kranken gefunden worden sind, die Erreger der Enteritis gewesen sein, aber dann sind solche Amöben zoologisch streng von der echten Dysenterieamöbe zu unterscheiden! Dass dem so ist, wird ja einwandsfrei durch die Nebeneinanderstellung der beiden von Quincke und Roos mitgetheilten Fälle erwiesen, von denen der eine in Palermo acquirirte die echte Dysenterieamöbe in den Fäces zeigte, welche sich für Katzen pathogen erwies, der andere in Kiel autochthone Fall eine ersichtlich ganz andere Amöbenform in den Fäces erkennen liess, welche für Thiere nicht pathogen war. Auch in dem leichten Falle von Kernig und Ucke, deren klinisches Bild der Dysenterie wenig ähnelte, erwiesen sich die Amöben als nicht pathogen für Thiere.



Dass verschiedene Amöbenarten im menschlichen Darmkanal hausen, das beweist ja auch die interessante Geschichte der Dysenterieforschung hinlänglich. Nachdem schon Lambl 1860 bei gewöhnlichen Darmkatarrhen Amöben in den Stuhlgängen gefunden hatte, wendete Cunningham 1870 gegen die Behauptung einer pathogenen Bedeutung der Amöben die Thatsache ein, dass sie sich auch in den Darmentleerungen anderer Kranken (Enteritis, Cholera und dergl.), ja sogar bei Gesunden finden, z. B. nach Eingabe von Ricinusöl (Grassi), nach Bittersalz (Schuberg) und dergl. Perroncito fand sie bei Colitis, ebenso auch Fenoglio und Andere. Dieser Auffassung hat sich auch die gewichtige Autorität des Zoologen Grassi angeschlossen, ihm folgten später Calandruccio und auch Massiutin, welche die Amoeba coli in Italien wie in Russland fanden und sie für einen gewöhnlichen harmlosen Darmparasiten erklärten. In Deutschland hat sich in neuerer Zeit von Zoologen noch Schuberg (21) zu dieser Ansicht bekannt.

Dieser verwirrende Widerstreit der Meinungen scheint nun endlich durch die neuesten Forschungen, welche sich mit dem biologischen Studium dieser Protozoen — man zählt sie gewöhnlich zu den Rhizopoden — beschäftigt haben, glücklich gelöst. Zunächst haben Grassi's Schüler Casagrandi und Barlagallo (23) in einer erst jetzt durch Schaudinn in Deutschland bekannt gewordenen Arbeit die Naturgeschichte der gewöhnlichen Amoeba coli Lösch aufgeklärt. Sie haben sie mit dem Namen „Entamoeba hominis“ belegt. Es ist freilich bisher garnicht erwiesen, ob die von diesen Autoren gesehene Darmamöbe mit derjenigen Lösch's identisch ist. Die italienischen Zoologen scheinen auch die Unterscheidung einer Amoeba coli felis und mitis zu verwerfen, welche Quincke danach gemacht hatte, dass die eine sich für Thiere pathogen erweist, die andere nicht. Casagrandi und Barlagallo fanden nämlich in ihren Thierversuchen auch die gewöhnliche Darmamöbe infectiös. Es ist bisher freilich nicht genau zu erkennen[1]), welche Art anatomischer Darmerkrankung sie bei ihren Versuchsthieren erzeugt haben. Denn wie beim Menschen, so lassen sich auch beim Thier (Hund und Katze) zwei klinisch sich zwar ähnliche, anatomisch aber streng zu differencirende dysenterische Darmerkrankungen unterscheiden: einerseits eine diphtherische Erkrankung der oberen Schleimhautschichten mit oberflächlichen Nekrosen, zäh haftenden Fibrinaufschlägen (Pseudomembranen) und flachen Ulcerationen, andererseits die von der Submucosa ausgehende, schnell fortschreitende Nekrose der ganzen Schleimhaut und Darmwand, die zur Bildung tiefer, sinuöser Geschwüre mit unterminirten Rändern führt. Die letztere Form der Darmerkrankung findet sich bei der (tropischen) Amöbendysenterie, die erstere bei der

1) Da mir das Original ihrer Arbeit nicht zugänglich war, kann ich mich hier lediglich auf die Mittheilungen Schaudinn's stützen.



Bacillenruhr, und höchstens den Darmveränderungen der letzteren scheinen die Infectionen zu entsprechen, welche die italienischen Zoologen bei Katzen erzeugt haben. Auch Schaudinn (22), der nicht nur Katzen, sondern auch sich selbst erfolgreich inficirte, ist ersichtlich nur leicht erkrankt. Die Uebertragung der „Entamoeba" erzeugt offenbar nur eine mehr oder minder schwere Enteritis, niemals eine wirkliche Dysenterie, und da sie sich, wie sogleich noch näher ausgeführt werden wird, auch bei Gesunden häufig findet, so ist es klar, dass diese Darmamöbe nur unter besonders günstigen Umständen überhaupt pathogen wird (wie z. B. auch der Diphtheriebacillus und Pneumococcus im Munde Gesunder!). Die Naturgeschichte der echten Dysenterieamöbe ist alsdann in neuester Zeit genauer bei deutschen Chinakriegern durch Jürgens (24) studirt worden, der auch die anatomischen Veränderungen des damit inficirten Katzendarms zuerst eingehend beschrieben hat.

Die wichtigste Aufklärung aber in dieser Frage verdanken wir Schaudinn, dem zur Zeit wohl erfolgreichsten Protozoenforscher, der uns in seiner neuesten Arbeit (die mir leider zu spät bekannt geworden ist) eine exacte mikroskopische Unterscheidung der beiden im menschlichen Darmkanal schmarotzenden Amöben lehrt, denen er die charakteristischen Namen: Entamoeba coli (Lösch) und Entamoeba histolytica (Schaudinn) giebt. Erstere, eine harmlose Commensale, fand Schaudinn selbst in Ostpreussen in 50 pCt. aller untersuchten Fäces, in Berlin in 20 pCt. und in dem österreichischen Küstenland sogar in 65 pCt., letztere nur in 5 Fällen tropischer Dysenterie. Schaudinn beschreibt genau die nach seinen Angaben jetzt unschwer zu erkennenden Form- und Structurunterschiede der beiden Amöben, von denen hier nur die schärfere Abgrenzung des Ectoplasma, die excentrische Lage des Kerns und der geringere Chromatingehalt desselben erwähnt sein sollen. Schon schwieriger für den Mediciner zu beobachten sind die wesentlichen Differenzen in der Art der Fortpflanzung: Die Entamoeba coli vermehrt sich durch Theilung oder Brutbildung von acht Tochterthieren, bei der Entamoeba histolytica findet sich niemals letzterer Modus der Entwickelung, sondern nur Vermehrung durch Theilung oder multiple Knospung, d. h. Abschnürung mehrerer kleinerer Thiere.

Wenn also auch die Entamoeba gelegentlich pathogen wird, so erzeugt sie doch immer nur leichtere Darmerkrankungen, niemals echte Dysenterie!

Wenn man demnach von den oben mitgetheilten Fällen von „Amöbenenteritis" absieht, deren leichter klinischer Charakter sich durch die harmlosere Natur der sie erzeugenden gewöhnlichen Darmamöbe zur Genüge erklärt, so liegen bisher nur 3 Fälle von schwerer einheimischer, in Deutschland autochthoner Amöbendysenterie vor: der Fall Manner's, welcher durch Complication mit Leberabscess letal endete, und die beiden Fälle von H. Jäger, in denen durch die Amoeba dysenteriae eine der



tropischen Ruhr vollkommen gleiche, schwere, tödtlich verlaufene Darmerkrankung erzeugt worden ist.

Diesem recht spärlichen Material bin ich in der Lage, einen weiteren Fall hinzuzufügen, der nicht nur durch seine Aetiologie, sondern auch durch seine klinischen Sonderheiten und den anatomischen Befund bemerkenswerth erscheint.

Frl. H. W., 25 Jahre alt, ein früher stets gesundes und kräftiges Mädchen, reiste von Berlin am 12. October 1903 zum Besuche ihrer Verwandten nach Schlesien. Sie weilte bis zum 23. October in Hirschberg und dann bis zum 22. November in Breslau[1]), wo sie in den letzten Tagen ihres Aufenthaltes sich nicht mehr recht wohl fühlte. Nach Berlin zurückgekehrt, erkrankte sie 5 Tage später, am 17. November, plötzlich mit starken Durchfällen, welche ihre Körperkräfte ausserordentlich mitnahmen. Sie wurde bald so schwach, dass sie dauernd Bettruhe suchen musste. Der Durchfall hielt an, trotzdem von ärztlicher Seite Opium gereicht wurde. Als ich 14 Tage nach Beginn der Erkrankung die Patientin zum ersten Mal in einer Consultation mit dem behandelnden Arzte sah, klagte sie hauptsächlich über die Belästigung durch die häufigen Stuhlgänge, welche durch das fast beständige Drängen am After noch erhöht wurde. Dem Gefühl grosser Hinfälligkeit entsprach auch der abgespannte Gesichtsausdruck der Kranken, die ersichtlich schon etwas abgemagert war. Fieber war nicht vorhanden, der Puls kräftig und regelmässig, 96 in der Minute. Lungen und Herz erwiesen sich als intact. Das Abdomen bot weder für die Inspection noch für die Palpation irgend etwas Abnormes. Die Besichtigung der Stuhlgänge aber machte die Diagnose sofort über jeden Zweifel erhaben. Die angeblichen Stuhlgänge waren nichts anderes als dünnflüssige Entleerungen, welche sich ausschliesslich aus zahllosen kleinen schleimigen und nekrotischen, stark blutigtingirten Gewebsfetzen zusammensetzten. Solche Entleerungen kamen am Tage 10—15, zuweilen auch noch mehr vor. Die Nachtruhe war dadurch vollständig gestört, die Masse der einzelnen Entleerung betrug meist nur einen Thee- oder Esslöffel, zuweilen aber auch mehr in Folge der Beimischung von graubraunem, trübem, wässrigem Secret.

Die Digitaluntersuchung des Rectum ergab eine stark geschwollene, aufgelockerte, sehr weiche Schleimhaut mit zahlreichen lockeren Fetzen belegt, leicht blutend. An der hinteren und seitlichen Wand konnte der tastende Finger hoch oben mit Sicherheit einige flache Ulcerationen fühlen. Noch deutlicher waren dieselben aber für das Auge zu erkennen bei einer Tags darauf vorgenommenen Rectoskopie, bei welcher es in Kniebrustlage der Patientin gelang, den Tubus über 20 cm hinaufzuschieben und bis dahin die ganze Rectalschleimhaut zu besichtigen. Neben den schon erwähnten etwa erbsengrossen Geschwüren waren auch zahlreichere weissgrau ausscheinende nekrotische Stellen zu erkennen. Leider konnte die Rectoskopie späterhin mit Rücksicht auf den Schwächezustand der Kranken nicht mehr wiederholt werden.

Die Misslichkeit der häuslichen Verhältnisse, welche ja der wissenschaftlichen Verwerthung von Krankheitsfällen der Privatpraxis immer hindernd in dem Weg stehen, liess mich auch leider in diesem Falle die Beobachtungen und Untersuchungen nicht in dem Umfang und mit der Genauigkeit vornehmen, wie ich es gern gewünscht hätte. Vor allem litt darunter die nothwendige Untersuchung der Fäces in frischem, möglichst lebenswarmen Zustande. Dieselbe erwies sich nur ein einziges Mal (bei der Rectoskopie mit der Pipette entnommen) als möglich, während sonst immer nach Lage der Dinge 1—2 Stunden und noch längere Zeit verging, ehe eine Untersuchung

1) In Breslau sind nach Mittheilung des statistischen Amtes im Jahre 1903 acht vereinzelte Dysenteriefälle vorgekommen, davon je einer in den letzten 3 Monaten des Jahres.

der frisch entleerten Fäces vorgenommen werden konnte. Dass die Amöben während dieser Zeit ihre Lebensfähigkeit eingebüsst hatten, kann um so weniger Wunder nehmen, als der Transport auf eine weite Strecke durch die kalte Winterluft erfolgen musste. Aus äusseren Gründen musste leider auch der so beweiskräftige Uebertragungsversuch auf Katzen unausgeführt bleiben. Dennoch unterliegt der von mir erhobene Befund der Amöben in den Fäces keinem Zweifel, weil er so ausserordentlich charakteristisch sich erwies, dass eine Verwechslung speciell mit Leukocyten ausgeschlossen ist. Nachdem ich erst einige Zeit vorher bei einem nach Deutschland zurückgekehrten Chinakrieger wochenlang Gelegenheit zur Beobachtung von Dysenterieamöben gehabt hatte, waren mir die Formverhältnisse dieses Protozoon so genau bekannt, dass ich es später auch ohne den Nachweis der Beweglichkeit immer noch mit Sicherheit zu identificiren vermochte.

In jedem Fäcestropfen, besonders aber in den kleinen (nur lose mit dem Deckglas bedeckten) Schleimfetzen fanden sich zahlreiche Amöben von ausserordentlicher Grösse, meist 5–6 mal so gross als die gewöhnlichen Leukocyten, selten kleiner und selbst von den grössten Leukocyten deutlich zu unterscheiden 1. eben durch ihre Grösse, 2. durch die häufig vorkommenden länglichen Formen mit schmäleren Ausläufern und 3. durch die Anwesenheit eines stärker lichtbrechenden excentrischen Saumes (Ectoplasma) und eines stark granulirten Entoplasmas, in welchem die Einlagerung von allerlei Körnchen, Detritus u. dergl., vor allem rothen Blutkörperchen, zu erkennen war. In dem frisch untersuchten Fäcespräparate waren es eben nur diese Zellen, welche eine langsame Bewegungsfähigkeit und Gestaltveränderungen erkennen liessen. Mit Jürgens halte ich demnach eine Unterscheidung der Dysenterieamöben von Leukocyten bezw. Lymphocyten auch im ruhenden Zustande für durchaus möglich, auch wenn und namentlich gerade dann, wenn, wie in meinem Falle, neben den Amöben auch gewöhnliche Rundzellen in verschiedenem Grössenzustande vorhanden sind. Es sei übrigens erwähnt, dass sich in den mikroskopischen Präparaten auch noch Bacterien in grosser Zahl vorfanden, die aber im Bilde neben den Amöben vollkommen in den Hintergrund traten. Es handelte sich anscheinend um das gewöhnliche Bacterium coli.

Während der nächsten Wochen des Krankheitsverlaufes wurden wiederholt Untersuchungen der Fäces in möglichst frischem Zustande vorgenommen, und immer fanden sich in gleicher Weise die beschriebenen Amöben in reicher Menge, in ihrer Grösse und in ihrer Form mannigfachen Schwankungen unterworfen, meist kugelrund erschienen sie öfters aber auch mehr eifömig oder ellipsenförmig. Die Amöben hielten sich hartnäckig auch gegenüber allen therapeutisch angewendeten Medicamenten, sowohl den internen als auch den rectal verabreichten.

Die Therapie wurde begonnen mit Calomel 0,2 dreimal täglich per os mehrere Tage nach einander, später Chininum sulf. 0,5 g täglich zweimal und damit gleichzeitig körperwarme Tanninklystiere in 0,5 procentiger Lösung. Weder auf die Häufigkeit, noch auf die Beschaffenheit der Darmentleerungen war der geringste Einfluss zu bemerken. Die körperliche Schwäche nahm währenddes sichtlich beständig



zu, trotzdem die Ernährung auf das sorgfältigste geleitet und überwacht wurde. Sie bestand ausschliesslich aus Haferschleim-, Reis- und Griessuppen, Kakao in Milch, 3 Mal je ein Viertel Liter, und Rothwein. Die Körpertemperatur war andauernd normal, der Puls von mittlerer Fülle, regelmässig, 80—90 in der Minute.

In der dritten Krankheitswoche stellte sich ein Symptom ein, welches fortan die Patientin ausserordentlich quälte und in verschiedener Intensität bis zum Tode anhielt: ein permanenter profuser Speichel- und Schleimfluss, der täglich mehrmals zu schleimigem Erbrechen führte. Nur sehr selten wurde im Laufe des Krankenlagers einmal die Nahrung erbrochen. Die Untersuchung des Pharynx und Larynx liess keinerlei Anomalie in diesen Organen als Ursache des lästigen Symptoms erkennen. Die Schleim- und Speichelsekretion war zeitweise so stark, dass die Patientin tagsüber einen guten Tassenkopf damit füllte.

Von ernsterer Bedeutung erwiesen sich aber Halsschmerzen und Schluckbeschwerden, welche sich am Ende der 4. Krankheitswoche einstellten. Als Ursache wurde ein weisser erbsengrosser Belag auf der linken Tonsille entdeckt, dem schon am nächsten Tage ein ebensolcher auf der rechten Tonsille sich zugesellte. Beide Beläge vergrösserten sich noch in den nächsten Tagen bis zu etwa Fünfpfennigstückgrösse, sie waren von unregelmässiger Form mit rissigem Rande und hafteten so zäh auf dem Schleimhautgrunde, dass es weder mit Löffelstiel noch mit Pincette gelang, etwas davon abzuziehen. Es wurde alsbald deutlich, dass es sich um echte nekrotische Einlagerungen in die Schleimhaut handelte, welche ein den diphtherischen ausserordentlich ähnliches Aussehen hatten. Bei der mikroskopischen Untersuchung eines abgenommenen kleinen Fetzens fanden sich darin nur Bacterien und Staphylokokken. Wärend der Dauer dieser nekrotischen Angina stieg die Körpertemperatur Abends bis auf 38—38,6° als Höhepunkt an, und der Puls beschleunigte sich bis auf 120 Schläge in der Minute. Halsschmerzen und Schluckbeschwerden der Patientin waren viel erheblicher, als man nach der geringen Ausdehnung der localen Herde hätte erwarten können. Die Ernährung wurde ausserordentlich schwierig und so unzureichend, dass die Körpergewichtsabnahme sichtlich weiter fortschritt. Nach etwa 14 Tagen, am Ende der 6. Krankheitswoche hatten sich die nekrotischen Beläge von der Schleimhaut der Tonsillen ganz langsam abgestossen, sodass der Rachen wieder gereinigt erschien. Temperatur und Puls kehrten zur Norm zurück, nur der quälende Schleim- und Speichelauswurf blieb nach wie vor bestehen.

Doch gelang es unter vieler Mühewaltung, allmälig die Nahrungszufuhr concentrirter und reichlicher zu gestalten, sodass sich der Kräftezustand langsam hob. Auch der locale Krankheitsprocess im Darm schien sich unter der consequent und energisch durchgeführten Therapie allmälig zu bessern. Nacheinander kamen innerlich Chin. sulf., Tannin, Tannalbin und Bismuth. salicyl. in grossen Dosen zur Anwendung. Zur Enteroclyse, welche mittelst eines meterlangen Darmrohres gemacht wurde, um möglichst hoch in das Colon die Medicamente hinaufzubringen, wurde Anfangs auch Tannin abwechselnd mit Chin. sulf. verwendet, später auch wiederholt Argent. nitr. in 0,25 proc. Lösung. Es erwies sich aber wiederholt als nothwendig, die Darmeingiessungen für einige Tage auszusetzen, weil die Schleimhaut so gereizt war, dass sie alle Einläufe sofort wieder ausstiess.

Ende des Monats Januar hatte sich die Zahl der Stuhlentleerungen auf 4—5 am Tage und 1—2 des Nachts vermindert. Sie wurden weniger aashaft stinkend als bisher und gewannen allmälig das Aussehen und den Geruch wirklicher Fäces, wenn auch noch stark verdünnt. Von der Zeit an, wo das Auftreten von eigentlichem Koth im Stuhlgang constatirt wurde, waren Amöben in den mikroskopischen Präparaten niemals mehr nachzuweisen, auch wenn für einige Tage die medicamentöse Therapie ausgesetzt war. Nach wie vor aber waren darin zahlreiche Lymphocyten in verschiedener Grösse zu sehen, daneben auch zuweilen schon deutlich erkennbare



Nahrungsreste. Die Ernährung war entsprechend der Besserung des allgemeinen und localen Befindens in den letzten Wochen ausgedehnt worden auf die Darreichung von Bisquits, Cakes, Zwieback, weich gekochten Eiern, Kalbsmilch, Geflügelfleisch u. dergl. Den Suppen wurde durch Zusatz von künstlichen Nährpräparaten wie Hygiama, Roborat, Puro u. dgl. ein concentrirterer Nährwerth gegeben. Ende Februar hatte sich der Kräftezustand der Patientin so gehoben, dass sie sich im Bett wieder aufzusetzen vermochte und neuen Lebensmuth gewann, ja sie kam im Laufe des nächsten Monats einige Male so weit, dass sie ausser Bett gebracht werden und im Lehnsessel einige Stunden bleiben konnte. Immer aber machten sich nach 2—3 Wochen geringfügige Recidive bemerkbar, die nach einigen Tagen wieder behoben waren. Im Monat März sistirten die Darmentleerungen des Nachts zuweilen schon ganz und waren bei Tag nicht zahlreicher als 2—4. Sie wurden zeitweise dickflüssig, und öfters wurde auch ein festeres Kothstückchen schon bemerkt.

Der Harn der Kranken, der Anfangs garnicht zu erhalten war, weil er regelmässig mit den Darmentleerungen spontan abging, konnte jetzt doch öfters isolirt aufgefangen werden. Es fanden sich darin stets geringe Spuren von Albumen, mikroskopisch neben spärlichen Plattenepithelien nur vereinzelte hyaline Cylinder. Bedeutsamer als dieses Zeichen einer leichten Nierenreizung schien die dauernd sehr erhebliche Verminderung der Diurese, die sich kaum jemals über 200 ccm während 24 Stunden erhob — eine leicht verständliche Folge des profusen Wasserverlustes durch den Darm.

Bei einer Mitte Januar vorgenommenen Digitaluntersuchung des Rectum erwies sich die Schleimhaut zwar noch sehr stark aufgelockert und blutig tingirt, aber Ulcerationen waren nicht mehr fühlbar. An dem freudigen Gedanken, dass der geschwürige Process im Darm in der Abheilung begriffen sei, wurde man nur immer irre durch die anscheinend gänzlich unmotivirten neuen Recidive, bei welchen sich wie zu Beginn der Krankheit in den Darmentleerungen neben viel Blut und Schleim auch öfters weissgraue Gewebsfetzen fanden, welche selbst die Länge eines Fingergliedes und die Breite eines halben Centimeters übertrafen.

Mitte März 1904 brach wiederum ohne jede Ursache ein neues Recidiv aus, das sich schwerer erwies als alle vorangegangenen Rückfälle und schliesslich nach einer weiteren fünfwöchentlichen Krankheitsdauer am 22. April mit dem Tode der Patientin endigte. Die Stuhlentleerungen waren schnell wieder sehr zahlreich geworden, bis zu 15 innerhalb eines Tages und noch mehr, ja schliesslich kam die Patientin von dem Stuhlbecken überhaupt nicht mehr herunter, weil sie einen fast ununterbrochenen Tenesmus hatte, der sie dauernd entsetzlich quälte. Sehr häufig wurden dadurch ganz spontan mehrere Esslöffel einer trüben, wässerig-schleimigen Flüssigkeit entleert, welche den normalen Stuhlentleerungen der Patientin durchaus gleichartig war. Wiederholt fanden sich auch in diesem unwillkürlich abgegangenen Darminhalt grössere, blutig tingirte Gewebsfetzen. In den beiden letzten Krankheitswochen konnte die Patientin die Mehrzahl ihrer Darmentleerungen überhaupt nicht mehr zurückhalten, sie flossen unbemerkt zum eigenen Abscheu der Patientin ins Bett. Die Folge davon war die Entstehung zahlreicher kleinerer und grösserer Furunkel am Gesäss und um die Genitalien herum, welche die Qualen des Krankenlagers sehr erhöhten. Waren schon seit Monaten immer wieder vereinzelte Furunkel und Abscesse an dieser Stelle aufgetreten, so erschienen sie jetzt in grösserer Zahl in Permanenz, sodass es kaum möglich war, sie zu eröffnen, thatsächlich entleerten sie sich auch meist nach einigen Tagen von selbst.

Bemerkenswerth erschien, dass die Patientin in den letzten Wochen öfters über kolikartige Schmerzen im Leibe klagte, ohne dass die Untersuchung des Abdomens den geringsten Anhaltspunkt für die Ursache derselben ergab; insbesondere bestand kein einziges Zeichen einer Perforationsperitonitis.



Die Abmagerung der Patientin ging rapide vor sich, über allen Muskeln war auch das letzte Fettpolster geschwunden, allenthalben waren die Knochen sichtbar geworden, das Gesicht schmal und blass. Die Lungen blieben von jeder Erkrankung frei, am Herzen trat keinerlei Störung auf, Temperatur und Puls waren dauernd normal.

Versuche, die Patientin durch Nährklystiere zu erhalten, erwiesen sich als vergeblich, da die Patientin trotz aller Vorsicht bei der Verabreichung derselben sie ebensowenig zu halten vermochte, wie irgend einen Darmeinlauf seit dem Beginn des letzten Recidivs.

Der seit Anfang der Erkrankung wegen der Schwere derselben wiederholt erwogene, aber immer wieder aufgegebene Gedanke einer operativen Behandlung (Colostomie!), weil nach dem ganzen Verlaufe die berechtigte Hoffnung auf eine Spontanheilung bestand, musste jetzt bei dem hochgradigen Schwächezustand der Patientin aussichtslos erscheinen. Die Autopsie hat auch erwiesen, wie wenig Erfolg in einem so schweren Dysenteriefalle der chirurgische Eingriff zu erwarten hatte. Das Leben der Patientin erlosch wie ein ausgebranntes Licht. Die acute Dysenterie hatte zu einem chronischen tödtlichen Marasmus geführt.

Epikrise: Ein bis dahin gesundes junges Mädchen inficirt sich in Breslau mit Ruhr und erkrankt nach einer Incubationsdauer von etwa 8—14 Tagen mit den Erscheinungen einer allerschwersten hämorrhagischen Dysenterie, ohne dass aber die Erkrankung den Eindruck einer schweren Infection oder Intoxication macht. Es ist vielleicht darauf besonderer Werth zu legen, um die Sonderstellung der Dysenterie oder wenigstens der Amöbendysenterie unter den Infectionskrankheiten zu kennzeichnen. Auch die Prostration der Kräfte war nicht diejenige einer schweren acuten Infectionskrankheit, sondern ähnelte eher dem Körperverfall bei einer chronischen consumirenden Erkrankung wie der Lungentuberculose. Die Schwere der Erkrankung kennzeichnete sich durch mehrere Umstände: 1. die wiederholten Recidive, deren letzter nach einer überaus langen Dauer schliesslich zum Tode führte. Die Recidive setzten allemal ohne irgend eine ersichtliche Ursache ein, ohne dass freilich jemals vollkommene Gesundheit vorausgegangen war. 2. Die complicirende doppelseitig nekrotische Angina, welche ich als eine secundäre metastatische Infection aufzufassen geneigt bin. Da diese Infection im Krankenbett erworben war und eine äussere Quelle der Ansteckung der isolirt liegenden Kranken nirgends ersichtlich war, so ist der Gedanke nicht von der Hand zu weisen, dass diese Angina vielleicht eine Wirkung der von den zahlreichen Ulcerationsflächen des Dickdarms aus zur Resorption gelangten und ins Blut übergetretenen Colibakterien oder dergleichen gewesen ist. Weder bei Amöben- noch bei Bacillendysenterie ist bisher eine derartige Complication beobachtet worden. Während bei ersterer die hauptsächlichsten Accidentien der Leberabscess und die Perforationsperitonitis sind, kommen bei der letzteren zahlreiche Complicationen vor, wie Gelenk- und Sehnenscheidenentzündungen, Entzündungen der serösen Häute und Parotitis, neuerdings ist noch von Marckwald (25) in einem in Pallanza erworbenen und in Giessen durchgemachten Falle Urethritis et Conjunctivitis duplex, sowie im Anschluss daran



Iridocyclitis beobachtet worden. Dass sich mit der Amöbendysenterie eine andersartige secundäre Infection vergesellschaftet, scheint garnicht selten zu sein und wird auch von Schaudinn als wahrscheinlich angenommen. 3. Der permanente profuse Speichel- und Schleimfluss aus Mund und Rachen, für welchen ich kaum eine andere Erklärung zu geben vermag, als diejenige einer nervösen Reizung der Schleimhäute. 4. Der tödtliche Ausgang, welcher bei Ruhrerkrankungen in unseren Gegenden eine Seltenheit ist. Derselbe ist mit Sicherheit ausschliesslich auf die Amöbeninfection zurückzuführen, da keinerlei andere Complicationen bis zum Ende sich eingestellt haben.

Sectionsbefund: Nachdem die Autopsie von den Angehörigen der Verstorbenen anfangs gänzlich verweigert worden war, wurde auf wiederholtes Drängen schliesslich kurze Zeit vor der Abholung der Leiche aus dem elterlichen Hause wenigstens die Darmsection gestattet. Dieselbe hat auch einen vollkommenen Aufschluss über das klinische Krankheitsbild geliefert. Die Leber konnte wenigstens in situ abgetastet werden und wies anscheinend keinerlei Veränderungen auf, insbesondere liess sich nirgends ein Abscess fühlen. Ebensowenig war an der normal grossen Milz etwas Abnormes zu constatiren. Auffällig war indess, dass sofort nach Eröffnung der Bauchhöhle etwa 150 ccm einer leicht getrübten, dünnwässrigen Flüssigkeit sich entleerten, welche wohl ohne Zweifel als das Produkt eines entzündlichen Ascites aufzufassen sind. Zeichen einer Peritonitis hatten in vivo niemals sich bemerkbar gemacht, und auch auf der Oberfläche der Dünndarmschlingen waren keine Erscheinungen frischer Entzündungen zu erkennen. Dagegen war der Dickdarm an mehreren Stellen, insbesondere an den beiden Flexuren durch fast fingerbreite feste Stränge auf seiner Unterlage adhärent und oberhalb des Cöcums ging eine daumenbreite, derbe, bindegewebige Brücke, die erst mit dem Messer zu durchtrennen war, quer über die Darmoberfläche hinweg. Es erscheint durchaus wahrscheinlich, dass diese chronisch adhäsive, fibröse Peritonitis im Zusammenhang mit der Grundkrankheit sich entwickelt hat; vielleicht sind die Leibschmerzen, über welche Patientin in den letzten Lebenswochen zu klagen hatte, auf diese entzündlichen Reizerscheinungen des Peritoneums zurückzuführen.

Die Section des Darms bot auf der Innenfläche desselben ein geradezu erschreckendes Bild (cf. Figur 1) dar. Vom Anus bis zur Ileocöcalklappe, wo die Veränderungen mit scharfer Grenze aufhörten — der Dünndarm war vollkommen intakt —, ist die Schleimhaut übersät von zahllosen tiefen sinuösen Geschwüren mit unterminirten Rändern, welche von rundlicher, meist mehr länglicher Gestalt, zum Theil wie mit einem Locheisen herausgeschlagen, d. h. mit scharfem Rande erscheinen, häufiger aber mit unregelmässig gezackten, vieleckigen Rändern. Ein Theil der Geschwüre hat einen geradezu kraterförmigen Charakter. Die Grösse der Geschwüre schwankt von der einer Linse bis zu einer grossen Kirsche, die grösseren sind ersichtlich vielfach aus mehreren kleineren Geschwüren confluirt, die grössten finden sich im Rectum. Die Ulcerationen stehen sowohl in der Länge wie in der Breite der Darmoberfläche allenthalben dicht bei einander, sodass die Gesammtzahl der Geschwüre auf mehrere Hundert zu veranschlagen ist. Auf ihrem Grunde erscheinen sie fast sämmtlich gereinigt. Die Sonde gelangt von einem



Geschwür unter der Mucosa hin vielfach in ein benachbartes Geschwür — ein Kennzeichen dafür, dass die Mucosa auf eine weitere Strecke hin von ihrer musculären Unterlage abgehoben ist. Das lässt sich am besten erkennen bei sagittalen Durchschnitten durch die Darmwand, auf denen sich zwischen Mucosa und Muscularis kleinere Hohlräume ergeben, die nur von lockerem submucösem Bindegewebe hie und da durchzogen sind. An mehreren Stellen hat der destruirende Process noch einen weiteren

Figur 1.



Fortschritt gemacht, indem nämlich die Schleimhaut im Umkreis eines Zehnpfennig- oder Markstückes wie wegrasirt erscheint und die Muscularis glatt zu Tage liegt. Neben den tiefen Geschwüren findet sich übrigens noch eine Anzahl oberflächlicher, welche aber auch meist überhängende Ränder haben. Der Eindruck der Darmwand ist fast durchgängig der eines sehr porösen Schwammes, indem neben zahllosen Löchern nur noch vereinzelte Gewebsbrücken stehen geblieben sind. Einzelne losgelöste Mucosastücke hängen polypenartig in das Darmlumen hinein. An den

Stellen, wo die Mucosa verschwunden ist, erscheint die Darmwand glatt und von gelblich weissem Aussehen, während die Schleimhaut sonst überall eine grauschiefrige Verfärbung erkennen lässt. An einzelnen Stellen erscheint die stark verdünnte Darmwand etwas divertikelartig ausgebuchtet. Aber nirgends ist die Existenz eines Schleimhautgeschwürs von der intacten Serosa aus zu erkennen. Nekrotische Beläge, Schorfe u. dergl. sind auf den Geschwüren nicht zu sehen. Bemerkenswerth scheint schliesslich noch, dass schon bei makroskopischer Betrachtung an mehreren Stellen granulirende Flächen, Tendenzen zur Vernarbung der Geschwüre zu erkennen sind.

Die Untersuchung von mikroskopischen Schnittpräparaten, welche den verschiedensten Abschnitten des Colon und des Rectum entnommen

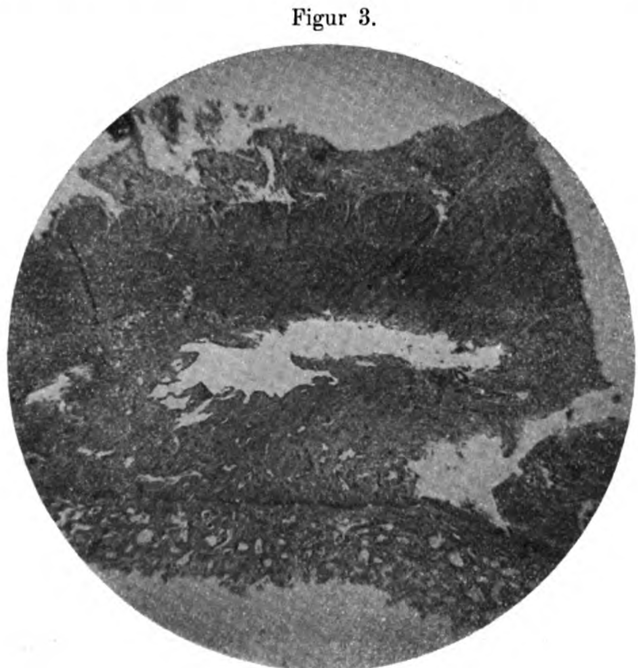
Figur 2.



wurden, ergiebt entsprechend dem makroskopischen Befunde die wechselvollsten Bilder. Ausserordentlich instructif erweist sich schon die Betrachtung gefärbter Schnitte mit Lupenvergrösserung und den schwächsten Objectiven. An solchen Stellen, bei denen der Schnitt gerade ein Geschwür getroffen hat (cf. Figur 2), sieht man einen tiefgehenden Substanzverlust, der in manchen Präparaten bis in die Submucosa herabreicht, in anderen sogar sich bis in die Muscularis hineinerstreckt. Die weit auseinander stehenden Ränder dieser Defecte sind stark überhängend und in sehr unregelmässig gezackten Linien mit tiefen Einbuchtungen abfallend, sie sehen gleichsam zernagt, zerfetzt aus. Ein Theil der Geschwüre setzt sich als Spaltbildungen zwischen Submucosa und Muscularis noch weiter fort, um dann in einem in der Nähe gelegenen Abscess oder einem anderen Geschwür zu endigen.

An den nicht geschwürig zerfallenen Stellen der Darmoberfläche (cf. Fig. 3) ist die Mucosa und vor Allem die Submucosa sehr verdickt. Betrachten wir die Veränderungen der Reihe nach vom Darmlumen nach der Muscularis hin, so bemerkt man zunächst in der Drüsenschicht der Mucosa neben einer Anzahl längsgetroffener Drüsenlumina eine grosse Zahl von scharf begrenzten Hohlräumen, meist rundlich, zuweilen auch länglich oval, von denen die letzteren sich theilweise von der Tiefe der Mucosa nach oben hin bis fast an die freie Oberfläche fortsetzen, während die ersteren geradezu den Eindruck cystisch abgeschlossener Hohlräume machen. Es handelt sich hier offenbar um quergetroffene hyperplastische, zum Theil auch cystisch erweiterte Drüsenschläuche, in denen noch zerfallene Epithelien liegen. Auf die Drüsenschicht folgt

Figur 3.



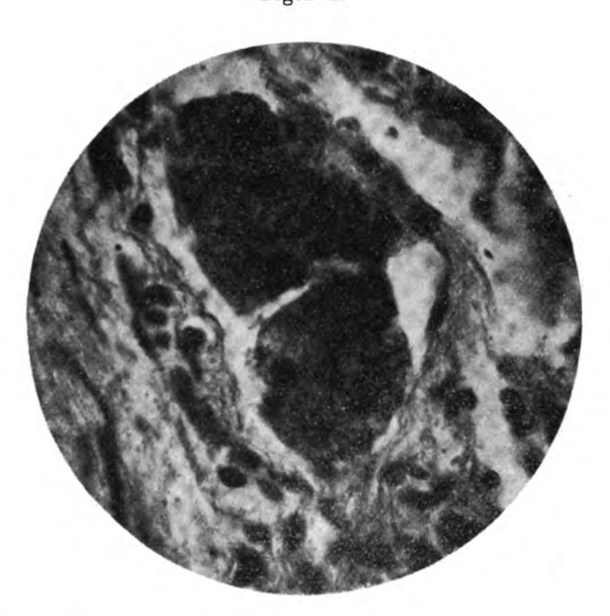
ein sich etwas dunkler färbender feiner Gewebsstreifen, der Mucosa und Submucosa trennt — die Muscularis mucosa. Die Submucosa lässt schon mit blossem Auge an den gefärbten Schnitten kleinere und grössere, meist länglich unregelmässig begrenzte Höhlen erkennen. Die grössten dieser submucösen Abscesse erreichen eine Länge bis zu 1 cm und eine Breite von mehreren Millimetern. Das übrige Gewebe der Submucosa besteht aus Herden dichter kleinzelliger Infiltration; schliesslich erkennt man darin noch, schon bei schwacher Vergrösserung, ausserordentlich zahlreiche Gefässlumina.

Betrachtet man die Stellen, an denen die Mucosa noch erhalten ist, mit starker Vergrösserung, so fällt vor Allem auf, dass in den Drüsenkanälen die Epithelien fast sämmtlich zu Grunde gegangen sind. Vom



Deckepithel ist keine einzige Zelle mehr aufzufinden, ebenso sind die längsgetroffenen Lieberkühn'schen Krypten vollständig von ihrem Drüsenepithel entblösst. Man sieht nur leere, längliche Hohlräume, die von der Membrana propria begrenzt sind. In den in der tieferen Schicht der Mucosa liegenden hyperplastischen, zum Teil scheinbar cystisch erweiterten Drüsenkanälen liegen, wie schon oben kurz erwähnt, noch vielfach losgestossene, in allen Stadien des Zerfalls befindliche Epithelzellen. Das übrige Gewebe der Mucosa befindet sich nach dem Darmlumen zu im Zustande der Nekrose. Die Zellkerne haben ihr Functionsvermögen fast vollständig eingebüsst oder die Zellen bezw. das reticuläre Gewebe sind bereits in eine Detritusmasse verwandelt. In den

Figur 4.



tieferen Schichten der Mucosa sieht man die schon erwähnten hartwandigen Gefässe, die aus der Submucosa in die Mucosa hineinwachsen, mit vielen Zellen und abgeschiedenem Fibrin — also typisches Granulationsgewebe.

Die Muscularis mucosa besteht aus mehreren Lagen zarter Muskelfibrillen, vielfach von Gefässen und Granulationsgewebe durchbrochen.

In der Submucosa sind bei starker Vergrösserung die erwähnten Abscesse in ihrer Form und Begrenzung auf's Genaueste zu verfolgen.

An ihre Ränder schliesst sich zumeist eine starke Rundzellenanhäufung an. In diese kleinzellige Infiltration eingestreut sieht man nun hier und da riesenhafte Zellen von theils rundlicher, theils mehr eckiger, theils mehr länglicher oder ovaler Gestalt, die bei Betrachtung mit Oelimmersion (cf. Fig. 4) sich mit Hämatoxylin nicht gleichmässig gefärbt zeigen, sondern eine etwas dunklere Aussenzone erkennen lassen



mit einem excentrisch liegenden grossen runden Kern, der sich nur schwach färbt, und einem häufig noch deutlich wahrnehmbaren dicken Kernkörperchen. Gegenüber diesen blass gefärbten Gebilden stechen die Leukocyten in ihrer tief dunkelblauen, gesättigten Färbung stark ab. Diese Riesenzellen liegen an einzelnen Stellen in Haufen von 6—8 dicht bei einander und verbreiten sich durch die ganze Submucosa hindurch bis in die Muscularis hinein. In der Submucosa liegen diese Haufen meist innerhalb einer Abscesshöhle. Es wird wohl kaum einem Zweifel begegnen, dass diese Gebilde als Amöben anzusprechen sind. Auch bei den schwersten Enteritiden bekommt man etwas Aehnliches nicht zu sehen[1]). Leukocyten erreichen in gefärbten Präparaten nie diese Grösse, diese Form und Structur. Insbesondere lassen sich diese Riesenzellen in den Präparaten deutlich unterscheiden von den grossen Zellen, welche man in jungem, frischem Granulationsgewebe und auch hier findet. Sie sind umgeben von den neugebildeten Gefässen, welche aus der Muscularis in die Submucosa hineingewachsen sind.

Es ist recht interessant zu sehen, wie sich in der Submucosa neben weit vorgeschrittener Nekrose auch der deutliche Beginn eines Regenerationsprocesses zeigt!

Die Muscularis des Darmes ist im Allgemeinen gut erhalten. Nur an den Stellen, wo die Ulcera bis in die Muscularis hineinreichen, sind die Muskelfibrillen aufgefasert und von Rundzellenhaufen auseinander gedrängt, die sich auch noch in den tieferen Schichten der Muscularis um die Gefässe herum finden. Hier und da sieht man, wie von einem Gefässe der Muscularis, ja sogar der Subserosa aus sich Züge von Leukocyten in der Submucosa hineinerstrecken. Besonders in der Subserosa finden sich in der Umgebung der Gefässe dichte kleinzellige Infiltrationsherde.

Wir haben hier also bei einem Falle sporadischer einheimischer Dysenterie so schwere Darmveränderungen festgestellt, wie man sie nur bei der Tropenruhr bisher zu finden gewohnt war. Schon die Jäger'schen Fälle boten makroskopisch eine frappante Aehnlichkeit dar, ein mikroskopisches Analogon finden sie vor Allem in den von Jürgens detaillirt beschriebenen Veränderungen des dysenterischen Katzendarms. Die Uebereinstimmung des anatomischen Bildes erklärt sich ohne Schwierigkeit durch die gemeinsame Aetiologie: die echte Dysenterieamöbe, Entamoeba histolytica Schaudinn. Nur sie vermag so deletäre Wirkungen auszuüben.

1) Anmerkung bei der Correctur: Noch neuerdings habe ich wiederum in einem Falle schwerster Colitis ulcerosa bei der sofortigen Untersuchung frisch entleerter Fäces niemals diese eigenartigen Zellen auffinden können.



Literatur.

1) W. Kruse, Verhandl. der Naturforscherversamml. in Aachen 1900; Centralblatt f. allgem. Gesundheitspfl. 1900; Deutsche med. Wochenschr. 1900. No. 40; Deutsche med. Wochenschr. 1901. No. 23/24; u. a. m. — 2) Lösch, Virchow's Archiv. Bd. 65. 1875. — 3) R. Koch, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. III. 1887. — 4) Kartulis, Die Ruhr in Nothnagel's specieller Pathologie und Therapie. Bd. V. III. Theil. 1896. Darin sind nicht nur die eigenen älteren Einzelarbeiten K.'s zusammengefasst, sondern auch fast die ganze ältere Dysenteriellteratur übersichtlich zusammengestellt. — 5) Councilmann und Lafleur, Amoebic Dysentery. John Hopkins Hospital Report. 1891. — 6) Kruse u. Pasquale, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. XVI. 1894. — 7) Shiga, Centralbl. f. Bacteriologie. Bd. 23. 1898. Deutsche med. Wochenschr. 1901. No. 43—45. — 8) L. Rosenthal, Deutsche med. Wochenschr. 1903. No. 6. — 9) v. Drigalski in „Veröffentlichungen aus d. Gebiete d. Militärsanitätswesens. Heft 20. Berlin 1902. — 10) L. Pfeiffer, Die Protozoen als Krankheitserreger. Jena 1892. — 11) Kahen, Deutsche med. Wochenschrift. 1891. — 12) Quincke u. Roos, Berl. klin. Wochenschr. 1893. No. 45. — 12a) Quincke, Berl. klin. Wochenschr. 1899. No. 46. — 13) Roos, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmak. Bd. 33. 1894. — 14) Manner, Wien. kl. Wochenschr. 1896. No. 8/9. — 15) Boas, Deutsche med. Wochenschr. 1896. No. 14. — 16) Borchardt, Deutsche med. Wochenschr. 1896. Vereinsbeil. S. 73. — 17) Sorgo, Wien. klin. Wochenschr. 1897. No. 18. — 18) Kernich u. Ucke, Petersburg. med. Wochenschr. 1902. — 19) Ucke, Centralbl. f. Bacteriol. Bd. 31. 1902. — 20) H. Jäger, Berl. klin. Wochenschr. 1901. No. 36. Deutsche med. Wochenschr. 1902. No. 27. Centralbl. f. Bacteriol. Bd. 31. Bd. 32. 1902. — 21) Schuberg, Centralbl. f. Bakteriol. Bd. III. 1893. — 22) Schaudinn, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. XIX. H. 3. 1903. — 23) Casagrandi e Barlagallo, Annali d'Igiene sperimentale. 1897. Citirt nach Schaudinn. — 24) Jürgens, cf. No. 9. — 25) Marckwald, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 53. 1904.

XXXII.

Aus dem chemischen Laboratorium des pathologischen Instituts der Universität Berlin (Professor Dr. Salkowski) und der Klinik und Poliklinik für innere Krankheiten des Privatdocenten Dr. Albu, Berlin.

Ueber den Umfang der Eiweissverdauung im menschlichen Magen unter normalen und pathologischen Verhältnissen.

Von

Dr. **Ernst Rosenberg.**

Die Ansichten über die Bedeutung der Magenverdauung haben sich in den letzten Jahren sehr geändert. Fast will es scheinen, als ob die alten Aerzte wieder zu ihrem Recht kämen, welche dem Magen einen wichtigen Platz im Organismus zuerkannten und nach seiner Functionstüchtigkeit geradezu die Leistungsfähigkeit seines Trägers beurtheilten, ein Standpunkt, der widerlegt schien, als Czerny und seine Schüler (1) vor etwa 25 Jahren nachwiesen, dass ein Hund, nachdem man ihm den Magen exstirpirt hat, nicht schlechter lebt als vorher. Sehr verwunderlich war das auch garnicht, da man ja mit Kühne glaubte, die Eiweissverdauung im Magen und zugleich seine Hauptfunction sei so minimal, dass sie es höchstens bis zur Bildung von geringen Peptonmengen brächte. Den besten Beweis dafür lieferte scheinbar die practische Erfahrung. Die verbesserten diagnostischen Hilfsmittel machten mit immer mehr Individuen bekannt, deren Ernährungszustand trotz herabgesetzter, ja sogar trotz fehlender Magensecretion ein glänzender war und Noorden (2) zeigte an Stoffwechselversuchen, dass in schweren Fällen dieser Art, die einer fast gänzlichen Ausschaltung der Magenverdauung gleichkommen, die Ausnützung der Nahrung ganz normal von statten geht. Damit war eigentlich die Bedeutungslosigkeit und Ueberflüssigkeit dieses so complicirten Apparates für den Organismus dargethan, eine Thatsache, mit der man sich um so weniger leicht hätte abfinden dürfen, als sie im schroffen Widerspruch zu allen teleologischen Begriffen steht.

Untersuchungen der letzten Jahre haben aber gezeigt, dass der Magen thatsächlich keine quantité négligeable ist. Pawlow's und seiner Schüler (3) schöne Experimente gaben uns einen nie geahnten Ein-



blick in die „chemische Fabrik“ dieses Verdauungsapparates. Von Anderen angestellte künstliche Verdauungsversuche ergaben, dass die Proteolyse mit Pepsin-Salzsäure eine bedeutend grössere ist, als man angenommen hatte, dass Pepsin-Salzsäure Eiweiss eben so weit zu spalten vermag als Trypsin, freilich nur bei längerer Einwirkung. Hoppe-Seyler (4), Lawrow (6), Zunz (7), Pfaundler (8), Langstein (9), Salaskin (10) und Kowalewsky (11) fanden bei ihren Verdauungsexperimenten krystallinische Endprodukte der Eiweissspaltung.

Kühne's und Hofmeister's Argumente, dass es sich dabei um Verunreinigungen der verwendeten extrahirten Magenschleimhaut oder um Wirkung autolytischer Fermente handele, sind heute nicht mehr stichhaltig, nachdem ein Theil der genannten Autoren mit reinem Pawlow'schen Magensaft gearbeitet hat.

Als Material zur künstlichen Verdauung dienten Schweinemagen, Ovalbumin, Hämoglobin, Pferdeserum etc. Die Dauer der Verdauung war verschieden. Lawrow erhielt nach 2, Salaskin erhielt nach $1^1/_2$ bis 2 und Langstein nach 12monatlicher Einwirkung solche krystallinische Körper. Zunz gar fand schon bald nach Beginn der Verdauung Produkte, welche die Biuretreaction nicht mehr gaben und reihte diese Körper zwischen die einfach gebauten Peptone und die Amidosäuren ein. Nach 2stündiger Verdauung des Caseins fanden sich bei ihm 83,43 pCt. des gesammten Stickstoffs in Form vom Acidalbumin und Albumosen, 16,5 pCt. in Form von Peptonen und abiureten Körpern, nach 6tägiger Verdauung nur noch 16,95 pCt. in Form von Albumosen, die übrigen 83,5 pCt. in Form von Peptonen und anderen Verdauungsproducten.

So interessant diese Entdeckungen waren, so gaben sie doch nur wenig Anlass, im menschlichen oder thierischen Mageninhalt nach solch weitgehender Eiweissspaltung zu suchen.

Blondlot, Maly (12) sagen in Bezug auf die Prüfung der Verdaulichkeit einzelner Speisen im Magen oder was schliesslich dasselbe heisst, in Bezug auf die Untersuchung der im Magen gebildeten Verdauungsproducte „das sei reine Zeitverschwendung“, „diese sogenannten Versuche am lebenden Magen könnten nichts Exactes ergeben“.

Die ersten genauen Analysen thierischen Mageninhaltes nach dieser Richtung hin stammen von Schmidt-Mülheim (13). Er tödtete mit Fleisch gefütterte Hunde nach verschiedenen Zeiten und analysirte den Mageninhalt. Später stellten Cahn (14) (an intacten Thieren) und Ellenberger-Hofmeister (15) ähnliche Versuche an.

Schmidt-Mülheim's Versuchsanordnung an Hunden wiederholte Zunz (16) und fand stets 90 pCt. des nicht coagulablen Stickstoffs in Form von Albumosen wieder und zwar ziemlich unabhängig von der Dauer der Verdauung. Reach (17), der diese Experimente nachprüfte, stellte durch ein interessantes Experiment fest, „dass der bei intravitaler

Verdauung gefundene Werth von 90 pCt. Albumosen-Stickstoff nicht in einer Beschränkung der Fermentwirkung seinen Grund hat, sondern in einem gleichzeitig stattfindenden selectiven Resorptionsvorgang, durch welchen die neben den Albumosen entstehenden oder von ihnen abstammenden einfachen Producte — Peptone, Peptoide, vielleicht auch krystallinische Endproducte — sobald ihre Menge eine gewisse Grösse (etwa 10 pCt. des Gesammtstickstoffs) überschreitet, rasch entfernt werden.

Untersuchungen über die Eiweissspaltung im menschlichen Magen sind noch spärlicher. Riegel (18), Boas (19), Jaworski-Gluzinski (20) suchten nach der Intensität der Biuretreaction im menschlichen Mageninhalt die Stärke der Verdauung zu beurtheilen und Jaworski-Gluzinski fanden, dass nur ein geringer Theil des eingeführten Eiweisses der chemischen Aenderung unterliege. Dagegen sei bei pathologisch gesteigerter Secretion auf der Höhe der Verdauung eine grosse Quantität Verdauungsproducte zu finden.

Salkowski (21) führt als salzsäurebindende Substanzen im Mageninhalt „Amidosäuren und vielleicht bis jetzt noch nicht nachgewiesene Eiweissbasen", Klemperer (22) Basen an, die von Bakterien im Magen erzeugt werden und die nach Entfernung aller biuretgebenden Körper übrig bleiben.

Exactere Untersuchungen in qualitativer Hinsicht machte zuerst Emerson (23) und kam dabei zu folgenden hochinteressanten Resultaten: „Im normalen und kranken (mit Ausnahme des carcinomatösen) Magen haben im Durchschnitt 50 pCt. des in Lösung befindlichen Stickstoffs die Albumosen-Grenze überschritten (sc. nach 1 Stunde) und sind in Form von Peptonen oder späteren Verdauungsproducten vorhanden. Von den letzteren sind durchschnittlich 16,9 pCt. in Körpern enthalten, die von Phosphor-Wolframsäure nicht präcipitirt werden." Leider hat Emerson den Versuchspersonen kein einheitliches Frühstück gegeben, die angeführten Durchnittszahlen sind berechnet aus Analysen von verdauten Probefrühstücken, Spitalfrühstücken und Probemahlzeiten.

Sollte sich dieses Ergebniss bei einer grösseren Anzahl besser fundirter Versuche finden, so hätte Emerson als erster bewiesen, dass die Magenverdauung in vivo in überraschend kurzer Zeit das leistet, was für die künstliche Verdauung mit Pepsin-Salzsäure nach sehr langer Einwirkung schon festgestellt war.

Johannes Müller (24) beschäftigte sich mit den quantitativen Verhältnissen der Eiweisslösung im menschlichen Magen. In dem 1 Stunde nach einer Fleischmahlzeit ausgeheberten Mageninhalt waren bei Gesunden im Durchschnitt 28 pCt. des eingeführten Eiweisses gelöst, bei einer mit Pylorusstenose complicirten Hyperacidität sogar 92 pCt. Müller ist überzeugt, dass beim Gesunden das Eiweiss bereits im Magen zum allergrössten Theil gelöst wird.



Die letzte Arbeit über die Bedeutung der Magenverdauung veröffentlichte jüngst Tabora (25), indem er durch Stoffwechseluntersuchungen bei 9 gesunden und kranken Mägen den Widerspruch der oben citirten Noorden'schen Stoffwechselversuche mit den neueren Anschauungen über die Magenverdauung aufklärt: „Bei über den normalen Bedarf hinaus gesteigerter Eiweisszufuhr zeigen die Fälle von fehlender Magensaftsecretion eine sehr erheblich verschlechterte Ausnutzung gegenüber den Fällen von normaler bezw. gesteigerter Magensaftsecretion. Es ist demnach die secretorische Magenfunction für die Aufrechterhaltung der normalen Functionsbreite der Verdauungsarbeit unumgänglich nothwendig".

Ein Theil der angeführten Ergebnisse bedeutet eine vollständige Umwälzung der früheren Anschauungen über die qualitativen wie quantitativen Leistungen des Magens. Zahlen für die Pepsinverdauung, wie sie Zunz in vitro, wie sie Emerson und Müller in vivo gefunden haben, hielt man früher für unmöglich. Es schien mir deshalb erwünscht, die Experimente dieser Autoren an einem grösseren Material nachzuprüfen.

Meine Untersuchungen, bei denen ich mich der Unterstützung des Herrn Geheimraths Professor Dr. Salkowski zu erfreuen hatte, bezweckten, durch eine grössere Anzahl Mageninhaltsanalysen festzustellen:

1. Wie gross der Umfang der Eiweissverdauung überhaupt ist;

2. In welchen procentualen Verhältnissen die einzelnen Verdauungsproducte (Albumosen, Peptone etc.) in der gelösten Eiweissmenge vertreten sind und zwar sowohl bei magengesunden wie bei magenkranken Individuen. Vielleicht liessen sich auf diese Weise

3. charakteristische zahlenmässige Unterschiede zwischen physiologischer und pathologischer Magenfunction finden, durch welche die Diagnostik gesicherter würde, durch die insbesondere vielleicht eine Frühdiagnose des Magenkrebses und eventuell auch die bisher unmögliche Differentialdiagnose zwischen der einfachen und der auf Schleimhautatrophie beruhenden Achylia gastrica ermöglicht würde. Nebenbei hoffte ich

4. Aufschlüsse über den Werth der Tryptophanreaction im Mageninhalt zu erhalten.

Zu meinen Untersuchungen stand mir das reichhaltige Material der Poliklinik meines hochverehrten Chefs, des Herrn Privatdocenten Dr. Albu, der mich zu diesen Untersuchungen anregte und mich mit Rath und That bei meinen Arbeiten unterstützte, zur Verfügung.

Auf so exacte Genauigkeit, wie ein Theil der oben angeführten Thierversuche können natürlich die Experimente am Menschen keinen Anspruch machen. Die durch viele Untersuchungen festgestellte, völlig uncontrollirbare Inconstanz der motorischen, insbesondere aber der secretorischen Magenfunction, ihre so eminent leichte Beeinflussung durch

physische, vorzüglich aber durch psychische Momente lassen es von vornherein unmöglich erscheinen, die Leistungsfähigkeit eines Magens auf Grund eines ein- oder zweimaligen Untersuchungsbefundes beurtheilen zu wollen. Mehrfache Sondeneinführung, Ausspülung und Ausheberung tragen gewiss nicht zur Besserung dieser labilen Zustände bei. Zudem haften der Methode, die ich anwende, Fehler an. Der Reiz des Kauactes, oder wenn wir mit Pawlow (3) gehen, der Einfluss „des leidenschaftlichen Verlangens nach Speise und des Gefühles der Befriedigung und Wonne bei ihrem Genuss" auf die Magensaftsecretion fällt vollständig fort. Der Appetit, „der erste und mächtigste Erreger der secretorischen Nerven des Magens", fehlt begreiflicherweise.

Weitere Fehler müssen sich bei Beantwortung der Frage, wieviel Eiweiss im ganzen quantitativ in Lösung gegangen ist, ergeben, da durch Resorption, durch Fortschaffung in den Dünndarm, durch die unmöglich zu beurtheilende Menge secernirten Magensaftes und schliesslich dadurch, dass es schlechterdings unmöglich ist, die benutzte Spülflüssigkeit vollständig wieder aus dem Magen zu entfernen, der Mageninhalt unberechenbaren Veränderungen unterworfen ist. Ein fehlerhaftes, wenn auch nur geringes Plus bei der Bestimmung des Eiweissstickstoffes macht der Stickstoff der Fermente, des Magensaftes selbst, des Schleimes etc. aus. In Anbetracht dieser vielen Mängel des Experimentes müssen alle Fehler, die zu vermeiden sind, vermieden werden. Dazu ist strengste Gleichmässigkeit in der Versuchsanordnung und möglichste Exactheit bei der Arbeit nothwendig. Ich glaube dieser Pflicht genügt zu haben, indem ich alle Analysen, die irgendwie zu Bedenken in dieser Hinsicht Anlass gaben, von vornherein ausschied.

Methodisches.

Ein einheitliches Probefrühstück ist eine conditio sine qua non. Anfangs glaubte ich das leicht und billig von jedem zu beschaffende Hühnereiweiss benutzen zu können. Doch das im Hühnereiweiss enthaltene stickstoffhaltige Ovomucoid (Pseudopepton) musste störend wirken. Fleisch schien mir ebensowenig geeignet, da schon 5—6 Stunden nach dem Schlachten Autodigestion eintritt, bei der sich krystallinische Proteinabbauproducte bilden (Zuntz). Auf Vorschlag des Herrn Geheimrath Salkowski verwandte ich Plasmon[1]), das mit manchem anderen künstlichen Eiweisspräparat wegen der stets gleichen Zusammensetzung, wegen seiner leichten Löslichkeit und last not least wegen der Möglichkeit, sich leicht aushebern zu lassen, die vorzügliche Verwendbarkeit für Verdauungsversuche theilt.

An die Ausheberung des Ewald-Boas'schen Probefrühstücks, das durchweg gegeben wurde, schloss ich die Magenspülung, bis die Spül-

1) Bekanntlich ein Eiweisspräparat, das durch Einwirkung von Natriumbicarbonat auf Caseïn erhalten wird.



flüssigkeit klar ablief. Fälle, in denen das nicht zu erreichen war, wurden nicht benutzt. Ohne den Magenschlauch zu entfernen, goss ich dann 15 g Plasmon, in 250 g lauwarmen Wassers gelöst, ein und spülte mit 150 g Wasser nach. Anfangs wurde nach einer Stunde ausgehebert, doch so oft mit negativem Erfolg, dass die Verdauungszeit schliesslich auf $^3/_4$ Stunde abgekürzt werden musste.

Ohne zu filtriren, bestimmte ich im exprimirten Semmelfrühstück freie Salzsäure und Gesammtacidität, erstere mit Congo, letztere mit Phenolphthaleïn. Ausserdem prüfte ich stets schätzungsweise mit Congoresp. Lakmuspapier. In der Plasmonflüssigkeit stellte ich die Tryptophanreaction an.

In wenigen Fällen, in denen Hypermotilität die Ausheberung nach $^3/_4$ Stunden vereitelte, fand dieselbe nach $^1/_2$ Stunde statt (Fall 30, 32, 34 der Haupttabelle). War in einigen Fällen die wiedergewonnene Verdauungsflüssigkeit für die Analyse zu klein, zur Untersuchung aber werthvoll, so verdünnte ich mit einer abgemessenen Wassermenge (Fall 7, 14, 19, 39). Konnte das Ausgeheberte nicht sehr bald verarbeitet werden, so wurde unter Schütteln Chloroformäthermischung zugesetzt.

Die exprimirte Plasmonflüssigkeit wurde nach der Filtration zur Ausfällung des unveränderten Caseïns mit verdünnter Essigsäure angesäuert, ein etwaiger Niederschlag abfiltrirt, die Säure des Filtrates langsam mit verdünnter Natronlauge abgestumpft, event. auftretende Trübung wieder abfiltrirt und so bis zur genauen Neutralisation verfahren. Das nicht häufige und meist minimale Neutralisationspräcipitat wurde wiederum abfiltrirt. Als Indicatoren dienten Rosolsäure und zur Controlle Lakmuspapier. In 10 ccm des auf diese Weise von ungelöstem Caseïn, von Alkali-, Acidalbuminat und etwa vorhandenem Globulin befreiten Filtrates bestimmte ich den Stickstoff und berechnete stets auf 100 ccm Flüssigkeitsvolumen.

Zur Albumosenfällung wurde die von Bömer (26) angegebene Methode der Sättigung mit feingepulvertem Zinksulfat benutzt. Von der Zuverlässigkeit dieses Verfahrens konnte ich mich durch eine Anzahl Controllversuche überzeugen. Wie Baumann und Bömer (27) säuerte ich 100 ccm Lösung mit 2 ccm verdünnter Schwefelsäure an, um eine vollständige Ausfällung zu erzielen. Die besten Resultate erhielt ich, wenn ich die Sättigung ganz allmählich, oft erst im Verlauf von 48 Stunden vornahm. Ein geringer Ueberschuss von Zinksulfat ist so minimal fehlerhaft, dass es unnöthig ist, mit vieler Mühe genau den Endpunkt der Ausfällung mit dem ersten Auftreten vereinzelter Zinksulfatkrystalle abzupassen. Eine grössere Menge von Krystallen ergiebt natürlich mehr oder weniger grosse Fehler.

Das Filtrat dieser Mischung ist bei 48 stündiger Fällung fast stets klar. In den wenigen Ausnahmefällen kann man das über Nacht getrocknete, mit Zinksulfat incrustirte Doppelfilter am anderen Tage zur



Filtrirung nochmals benutzen und man erhält dann stets klares Filtrat. Natürlich muss die Flüssigkeit vor Verdunstung geschützt werden. Kieselguhr war zur Klärung zwecklos. In 10 ccm Filtrat, das frei von Albumosen jetzt nur den Stickstoff aller nicht durch Zinksulfat fällbaren Körper enthält, machte ich die Kjeldahlbestimmung und wie Emerson (23) legte auch ich das Volumen des Reactionsgemisches vor der Filtration der Stickstoffberechnung zu Grunde, vernachlässigte also das Volumen des Niederschlags. Das Auswaschen des Niederschlags unterliess ich und nahm diesen unbedeutenden Fehler gern in Kauf, um nicht zu grosse Flüssigkeitsmengen zu erhalten oder gar einen Theil des Niederschlags wieder in Lösung zu bringen.

Einen zweiten Theil des ursprünglichen Filtrates versetzte ich zur Hälfte mit Phosphorwolframsäure, die ich mir nach Salkowski's Vorschrift (Practicum der physiologischen Chemie) hergestellt hatte. Der Niederschlag, nach 24stündigem Stehen abfiltrirt, enthält echte Peptone, daneben Diaminosäuren oder Hexonbasen, ferner Xanthinkörper und ausserdem wohl auch einige Aminosäuren und noch unbekannte Substanzen. Das Filtrat soll nur sog. abiurete d. h. Körper enthalten, die weder durch Zinksulfat noch durch Phosphorwolframsäure präcipitirt werden und die keine Biuretreaction mehr geben.

Die Unzuverlässigkeit der Phosphorwolframsäure-Fraction ist zur Genüge bekannt. Auch ich konnte mich überzeugen, dass in mehr als der Hälfte der Fälle im Filtrat noch schwache Biuretreaction vorhanden war, was doch für unvollständige Ausfällung von Körpern peptonartigen Charakters spricht. Die Menge des zugesetzten Reagenz war ausreichend, denn versetzte ich das biuretgebende Filtrat nochmals mit Phosphorwolframsäure, so erhielt ich zwar hie und da eine sehr, sehr feine weisse Trübung: im nunmehrigen Filtat war aber Biuret immer noch positiv, der in Natronlauge gelöste feine Niederschlag gab keine Reaction. Vielleicht rührt dieser Niederschlag vom Ammoniak der stets ammoniakhaltigen Laboratoriumsluft her, vielleicht besteht er aus sog. Amidstickstoff, der im Verlauf des Verdauungsprocesses vom Eiweissmolekül abgespalten werden soll, dessen absolute Menge bei der Verdauung des Caseïns besonders gross ist (Zunz).

Das Phosphorwolframsäurefiltrat enthält demnach alle unpräcipitablen stickstoffhaltigen abiureten Körper (den sog. Reststickstoff) und ausserdem in der Mehrzahl der Fälle Spuren unpräcipitabler, die Biuretreaction aber noch gebender peptonartiger Substanzen, die als Fehlerquelle aber kaum in Betracht kommen, da sich nach Neumeister (28) die Peptone noch in einer Verdünnung von 1 : 100000 durch Biuret nachweisen lassen.

Auch hierbei unterliess ich das Auswaschen des Niederschlags, bestimmte in 10 ccm Filtrat den Stickstoff und legte der Berechnung das Flüssigkeitsvolumen vor der Filtration zu Grunde.

Beispiel.

Ein Frühstück von 15 g Plasmon, in 400 ccm warmen Wassers gelöst, wird nach $^3/_4$ stündiger Verdauung exprimirt, filtrirt, von coagulablen Substanzen befreit (durch Ansäuerung, Neutralisation etc.) und nochmals filtrirt, mit soviel verdünnter Schwefelsäure versetzt, dass eine etwa 2 proc. Säurelösung entsteht. In 10 ccm wird nach dem Kjeldahlverfahren der Stickstoff bestimmt und dieser auf 100 ccm Volumen berechnet. In 100 ccm des Filtrates 0,189 g N. 20 ccm dieses (neutralisirten und dann mit Schwefelsäure angesäuerten) Filtrates werden im Verlauf von 24—48 Stunden ganz allmälig unter häufigem Umrühren mit fein gepulvertem Zinksulfat gesättigt. Volumen der Mischung 57 ccm. In 10 ccm des klaren Filtrates wird die Stickstoffbestimmung gemacht. Es enthalten dann 10 ccm Filtrat 0,00367 g N, also 57 ccm Mischung 0,020748 g N. Es enthalten also die vom ursprünglichen Filtrat verwandten 20 ccm ebenfalls 0,020748 g N, demnach 100 ccm 0,1037 g N.

100 ccm vom ursprünglichen Filtrat enthalten also

	0,189 g	= Gesammtstickstoff
	0,1037 g	= N von nicht aussalzbaren Körpern
ihre Differenz	0,0853 g	= N durch Zinksulfat aussalzbarer Körper = Albumosen.

Die Bestimmung des Reststickstoffs auf 100 ccm des ursprünglichen Filtrates nach Ausfällung mit Phosphorwolframsäure geht genau so vor sich. Es finden sich also in 100 ccm

	0,189 g	= Gesammtstickstoff
	0,044 g	= Reststickstoff
ihre Differenz	0,145 g	= Albumosen- + Pepton etc.-Stickstoff
	0,0853 g	= Albumosenstickstoff
ihre Differenz	0,0597 g	= Pepton etc.-Stickstoff.

Die Titrirung geschah stets mit $^1/_{10}$-Normallösungen. Bei den ersten 14 Fällen wurden stets Stickstoffdoppelbestimmungen gemacht, dann aber nur einfache, um die Arbeit zu erleichtern. Das nach der Oxydation des Phosphorwolframsäure-Filtrates an der Wand des Oxydationskolbens festhaftende gelbe Wolframtrioxyd suchte ich Anfangs mit vieler Mühe in den Destillationskolben zu bringen, bis durch einige Controlversuche festgestellt werden konnte, dass mehrmaliges kräftiges Ausschütteln mit destillirtem Wasser genügt, um allen Stickstoff zu bekommen. Die Zinksulfatfiltrate stossen beim Oxydiren wie beim Destilliren häufig sehr heftig, doch sprangen mir die Kolben nur in 3 Fällen.

Die Menge der ausgeheberten Flüssigkeit variirte sehr und irgend welche Schlüsse wage ich nicht daraus zu ziehen, zumal ich aus Rücksicht auf die Versuchspersonen eine nochmalige Magenausspülung mit einer abgemessenen Menge Wassers vermied. Im Allgemeinen herrschte aber in dieser Hinsicht Uebereinstimmung mit den Verhältnissen, wie wir sie beim Ewald-Boas'schen Frühstück zu finden gewohnt sind.

Den Zahlen, die in der Tabelle den Gesammtsticktoff, für 100 ccm des ursprünglichen neutralisirten Filtrates berechnet, ausdrücken, glaube ich, wie ich schon betonte, absoluten Werth nicht beilegen zu dürfen. Denn erstens ist die Menge des im Magen zurückbleibenden Spülwassers, zweitens die Grösse der Magensaftsecretion unberechenbar. Beides aber



Name	Im exprimirten Ewald-schen Probefrühstück			Im exprimirten Plasmon							Verschiedenes
	Mageninhalts-befund resp. Diagnose	Freie Salzsäure	Gesammtacidität	Auf 100 ccm berechnete N-Menge in g	Procentsatz der vom eingeführten Eiweiss gelösten Menge	Die gelöste Menge enthält: Albumosen pCt.	Peptone etc. pCt.	Restkörper pCt.	Peptone etc. + Restkörper pCt.	Schwache Biuretreaction	
1. Bürger	Subacidität (Bronchitis chr.)	14	44	0,2623	43	42,5	38,0	19,4	57,4	+	Tryptophan +
2. Hörske	Subacidität (Arteriosklerose)	15	27	0,3684	61	50,7	34,5	14,8	49,3	—	—
3. Janzon	Subacidität (Succurrhoe)	16	36	0,266	45	61,8	23,5	14,5	38,0	—	—
4. Kühne	Subacidität	16	40	0.229	37	68,5	12,0	19,4	31,4	+	—
5. Schönknecht	Subacidität (Neurasthenie)	18	32	0,1148	18	50,6	31,0	18,5	49,5	+	—
					Durchschnitt	55	28	17	45		
6. Strauch	Normal	20	48	0,13	21	32,8	41,3	25,9	67,2	—	—
7. Hertel	Normal	27	41	0,1988	33	38,0	32,6	29,3	61,9	+	—
8. Pohle	Normal? (Neurasthenie)	38	65	0,112	18	17,1	49,6	33.2	82,8	—	—
					Durchschnitt	29	41	30	71		
9. Pommereneg	Hyperacidität (Neurasthenie)	42	61	0,105	18	23,2	36,3	40,5	76,8	+	—
10. Dahm	Hyperacidität	45	70	0,113	18	16,4	38,2	45,4	83,6	—	Die II. Untersuchung drei Wochen nach der I.
		44	80	0,114	19	19,2	34,6	46,2	80,8	—	
11. Rosenberg	Hyperacidität	58	87	0.1134	19	33,3	35,5	31.1	66,6	+	—
				Durchschnitt	18	24	37	39	76		
12. Horn	(Neurasth. gravis)	15	43	0,122	18	2,5	69,3	28,1	97,4	+	Tryptophan +
13. Springstubbe	Hypersecretio, Hyperacidität (Neurasthenie)	53	68	0,2114	35	54,3	30,4	15,3	45,7	—	—
14. Franke	Hypersecretio	26	36	0,1588	26	70,4	7,0	22,4	29,4	—	—
15. Krämer	Hypersecretio	36	54	0,23338	38	76,6	20,8	2,6	23,4	+	—
16. Uckert	Hypersecretio (Anämie)	33	56	0,1498	23	83,5	11,6	4,9	16,5	—	—
					Durchschnitt	71	18	11	29		
17. Kuntzag	Atonie 100 ccm	28	53	0,1603	27	53.8	19.9	26,6	46,5	+	—
18. Meklenburg	Atonie 120 ccm	35	58	0,14	23	24.7	53,3	22.0	75,3	—	Tryptophan +
19. Bartelt	Atonie 200 ccm	23	50	0,1708	28	10.8	81,0	8,3	89,3	†	—
20. Wilhelm	Atonie 200 ccm (Anämie)	20	57	0,1648	26	5,6	68,9	25,5	94,4	—	—
21. Baudach	Atonie 250 ccm	21	44	0,1639	26	15,5	36,6	47,7	84,3	+	—
				Durchschnitt	26	22	52	26	78		

Name	Im exprimirten Ewald-schen Probefrühstück			Im exprimirten Plasmon							Verschiedenes
	Mageninhalts-befund resp. Diagnose	Freie Salzsäure	Gesammtacidität	Auf 100 ccm berechnete N-Menge in g	Procentsatz der vom eingeführten Eiweiss gelösten Menge	Die gelöste Menge enthält: Albumosen pCt.	Peptone etc. pCt.	Restkörper pCt.	Peptone etc. + Restkörper pCt.	Schwach · Biuretreaction	
22. Plütte	Gastrektasie. Benigne Pylorus-stenose. Nüchtern 380 ccm.	36	58	0,154	26	52,5	33,6	13,8	47,4	—	—
23. Peschke	Gastrektasie. Benigne Pylorus-stenose. Nüchtern 700 ccm.	45	68	0,1554	26	62,5	29,3	8,1	37,4	+	—
				Durchschnitt	26	57	32	11	43		
24. John	Gastritis chr. (Cirrhosis hepatis. Catarrhus apicis utriusque)	12	21	0,133	21	7,9	70,4	21,6	92,0	+	—
25. Lopinski	Gastritis chr.	8	27	0,0868	14	32,2	48,2	19,3	67,5	—	—
26. Richter	Gastritis chr.	0	19	0,182	30	22,4	51,7	25,9	77,6	—	—
27. Hoffmann	Gastritis chr.	0	3	0,084	13	23,5	—	—	76,5	+	—
28. Kersten	Gastritis chr. Atonie (Cirrhosis hepatis)	0	0	0,1512	25	54,6	26,5	18,7	45,2	+	—
29. Woyzek	Gastritis chr. Atonie	0	Geringes Deficit	0,1792	30	28,5	35,25	36,2	71,45	—	—
30. Lehmann	Gastritis chr.?	0	2	0,1204	20	22,4	31,5	46,0	77,5	—	Verdauungszeit 1/2 Std. Die II. Untersuchung fand 3 Mon. nach der I. statt.
	Achylie? Atonie (Cirrhosis hepat.)?	0	Deficit	0,1078	17	—	—	44,3	—	—	
				Durchschnitt		29	43	28	71		
31. Schulz	Achylie, Atonie	0	8	0,231	38	48,0	26,6	24,2	50,8	+	Pepsin in Spur. (Mette).
32. Fröhlich	Achylie	0	7	0,181	30	45,1	31,6	23,3	54,9	+	Verdauungszeit 1/2 Std. Pepsin in Sp. (Mette). Die II. Untersuch. 7 Woch. nach der I.
		0	Deficit	0,21	35	56,6	23,1	20,2	43,3	+	
33. Karger	Achylie	0	0	0,0921	15	35,0	23,3	41,6	64,9	—	—
34. Fürst	Achylie	0	Deficit	0,2422	40	61,8	17,3	20,9	38,2	—	Verdauungszeit 1/2 Std.
				Durchschnitt		48	25	27	52		



Name	Im exprimirten Ewald-schen Probefrühstück: Mageninhaltsbefund resp. Diagnose	Freie Salzsäure	Gesammtacidität	Im exprimirten Plasmon: Auf 100 ccm berechnete N-Menge in g	Procentsatz der vom eingeführten Eiweiss gelösten Menge	Die gelöste Menge enthält: Albumosen pCt.	Peptone etc. pCt.	Restkörper pCt.	Peptone etc. + Restkörper pCt.	Schwache Biuretreaction	Verschiedenes
35. Ehrke	Carcinoma ventr. (Tumor)	0	Blaues Lakmus +	0,3332	55	12,9	36,6	50,4	87,0	+	Tryptophan +
36. Kaiser	Carcinoma ventr. (Tumor)	0	do.	0,1904	31	13,9	0	86,1	86,1	—	Tryptophan +
37. Krüger	Carcinoma ventr. (Tumor)	0	do.	0,184	30	18,6	26,2	55,1	81,3	+	—
38. Jahn	Carcinoma ventr. Gastrektasie (nücht. 400 ccm)	0	do.	0,1288	21	27,5	31,3	41,0	72,3	—	—
39. Rosentriter	Carcinoma ventr. (Tumor)	2	3	0,1148	19	55,1	22,7	22,2	44,9	+	—
				Durchschnitt		26	23	51	74		
40. Behrendt	?	0	19	0,1568	26	66,9	13,6	19,3	32,9	—	—

verdünnt den Mageninhalt. Eine vollständige Ausspülung des Magens wäre für den Patienten nach den schon vorhergegangenen Proceduren zu lästig gewesen. Wäre sie vorgenommen worden, so hätte man auch dann kein genaues Bild von der Gesammtmenge des in Lösung gegangenen Eiweisses erhalten, da der Mageninhalt durch Resorption und Abschiebung in den Darm steten und bei verschiedenen Mägen grundverschiedenen Veränderungen unterworfen ist. Die gefundenen Zahlen bleiben hinter der wirklichen Proteolyse bedeutend zurück.

Von dem eingeführten Eiweiss sind maximal 61 pCt., minimal 13 pCt. in $^3/_4$ Stunden in Lösung gegangen, 61 pCt. bei einer uncomplicirten Subacidität, 13 pCt. bei einer anaciden Gastritis. Vergleicht man die Lösungszahlen der einzelnen Fälle und betrachtet zugleich die Diagnosen, so fällt auf, dass gleiche oder in nur unbedeutenden Grenzen schwankende Werthe sich bei diametral verschiedenen anatomischen resp. secretorischen Magenverhältnissen finden; z. B. 23—28 pCt. in Lösung gegangenes Eiweiss in leichten bis schweren Fällen von Atonie mit normaler Acidität, in 2 Fällen schwerer Ectasie mit Hyperchlorhydrie, bei einer Gastritis chronica anacida, bei 2 Hypersecretionen, ferner 17 bis 19 pCt. bei einer uncomplicirten geringen Subacidität in einem normalen Fall, bei Hyperaciditäten, bei einer Achylie, einem Carcinom, ferner 37—38 pCt. bei einer Subacidität, einer Hypersecretion, einer Achylie, schliesslich 61 pCt. bei einer einfachen Subacidität und 55 pCt. bei einem Magencarcinom.



Diese Zahlen machen confus. Und doch giebt es auch ruhende Pole in diesem Wirrwarr. Alle 5 Atonien ohne Ausnahme, von 100 bis 250 ccm nach einer Stunde ausgeheberten Semmelfrühstücks schwankend, an Acidität nur wenig different untereinander, weisen die Zahlen 23 bis 28 pCt., die beiden einzigen gutartigen, aber schweren Ectasien die Zahl 26 pCt. auf. Interessant ist weiterhin, dass bei den angeführten einfachen d. h. uncomplicirten Säureanomalien die Zahl 61 pCt. bei der grössten Subacidität mit der Besserung des Säuregrades bis auf 18 pCt. bei geringeren Subaciditäten oder normalen Säurewerthen abfällt, um auf dieser Höhe trotz mächtig sich steigernder Acidität zu bleiben. Einen Strich durch die Rechnung macht nur der Fall Hertel (7).

Die Unmöglichkeit, auf dem Lösungsvermögen der peptischen Kraft, wie sie in vivo wirkt, Diagnosen aufzubauen, ist nach dem Gesagten klar. Die Fälle von Hypersecretion dürfen bei dieser Betrachtung von vornherein ausgeschieden werden, da sie als Prototyp der uncontrollirbaren Saftabscheidung und ihres Einflusses auf die Concentration des Mageninhaltes gelten können. Wollte man Thesen aufstellen, so könnte man sagen: Die Hyperacidität verfügt über das geringste Lösungsvermögen, sie steht ein gutes Stück hinter den Gastritiden (mit wenigen Ausnahmen), carcinomatösen Ventrikeln und selbst hinter Achylien zurück und wird himmelweit darin von der Subacidität übertroffen, deren Peptonisationskraft die höchsten Zahlen erreicht. Ein Nonsens natürlich, solche Behauptung aufstellen zu wollen.

Rzentkowski (29) fand bei Verdauungsversuchen mit Mette'schen Röhrchen, dass Säfte mit grossem Salzsäuregehalt intensiver wirken als solche mit kleinem. Schüle (30) bestätigte das, indem er die stärkste Pepsinwirkung in dem Zeitpunkt beobachtete, in welchem die Salzsäurecurve ihren höchsten Stand erreichte. Im Gegensatz zu ihnen fand Jung (31) bei höherer Acidität nur kleine Eiweisssäulen der Mette'schen Röhrchen verdaut, und Robin (32) stellte bei Uebersäuerung verringerte Pepsinmengen fest. Hat vielfache Erfahrung gezeigt, dass ein ausserhalb des Körpers angestelltes Experiment nicht mit vitalen Vorgängen in einen Topf geworfen werden darf, so muss im vorliegenden Falle dem künstlichen Versuch grössere Beweiskraft zugesprochen werden aus all' den angeführten Gründen, die eine genaue quantitative Bestimmung der Gesammtheit des im lebenden Magen gelösten Eiweisses zu einer Unmöglichkeit machen. Johannes Müller (24) fand bei seinen Untersuchungen über die Fleischverdauung im menschlichen Magen, dass die Proteolyse mit der Saftausscheidung parallel verläuft. Er fand bei Superacidität und Supersecretion Beschleunigung, bei Subacidität Verlangsamung der Eiweissverdauung.

Eine Behauptung Rzentkowski's (29), dass nämlich die verdauende Kraft bei Superacidität Schwankungen unterworfen sei, dürften, glaube ich, meine Zahlen widerlegen. Gerade bei Superacidität fand ich, wie



aus der Tabelle ersichtlich ist, die stabilsten Grössen der Eiweisslösung (18—19 pCt.) bei verschiedenen Mägen wie bei demselben Individuum. Es scheinen also bei reiner Superacidität die Peptonisationskraft nicht nur, sondern auch die Resorption im Magen und die Abschiebung nach dem Darm hin sich immer ziemlich gleich zu verhalten.

Die hohen Werthe bei Atonie und Ektasie, die so viel höher sind als bei Hyperacidität werden am ehesten und besten durch die mehr oder weniger beeinträchtigte motorische Thätigkeit erklärt. Zudem hat gewiss bei Ektasie und schweren Graden von Atonie die Aufsaugungsfähigkeit der Magenschleimhaut gelitten.

Die grossen Werthe bei Subacidität bleiben vor der Hand ein Räthsel. Herabgesetzte Funktion ist mir bei der Ausheberung nicht aufgefallen, die exprimirte Flüssigkeitsmenge war durchweg nicht kleiner als bei Hyperacidität. Bleiben nur noch zwei Erklärungen: Entweder schädigt verringerte Salzsäure das Resorptionsvermögen der Magenschleimhaut oder es ist thatsächlich die Verdauungskraft eine grössere bei Säuregraden, die unter den uns geläufigen Normalzahlen stehen. Beides klingt gleich unglaublich. Am besten wäre es natürlich, Lösungszahlen einigermaassen normalsaurer Mägen zum Vergleich heranzuziehen, wozu sich die Fälle 5, 6 und 8 am ehesten eignen. Bei zweien finden wir 18 pCt., bei einem 21 pCt. Eiweiss gelöst. Bewiesen wäre damit im Gegensatz zu Rzentkowski's Befunden, dass Hyperacidität nicht besser verdaut als (nach herrschenden Begriffen) normale Acidität — vorausgesetzt wiederum, dass Resorption und motorische Thätigkeit bei beiden eine gleiche ist. Das Räthsel für die Befunde bei Subacidität wäre damit nicht gelöst.

Nicht weniger auffällig sind die Befunde bei chronischem Katarrh, bei Carcinom und Achylie. Diese hohen Lösungswerthe könnten ebenfalls wieder mit mangelndem Resorptionsvermögen und schlechter motorischer Thätigkeit zu erklären versucht werden. Für die Achylien zwar trifft der letzte Faktor nicht zu. Eine kräftige Eiweisslösung findet jedenfalls statt, und das ist etwas Neues. Wodurch wird sie bewirkt?

Der Salzsäuregehalt ist stark herabgesetzt, fehlt in einigen Fällen ganz, in anderen besteht sogar ein Säuredeficit. (Also alkalische Reaktion des Mageninhalts!) Pepsin kann trotzdem in hinreichender Menge vorhanden sein; denn man weiss schon längst, dass Pepsin- und Salzsäureabscheidung nicht parallel gehen. Sicherlich giebt es Zellen, die isolirt Pepsin abscheiden. Robin (32) beobachtete bei schleimigen Magenkatarrhen fast immer normale Pepsinquantitäten. Bei Achylia gastrica simplex war totales Ausbleiben ebenso häufig wie sehr niedrige Zahlen, hier und da fand er sogar etwas beträchtlichere Mengen, die aber nie an die normalen reichten. Auch bei Carcinom ist das Fehlen jeglicher Pepsinabscheidung sehr selten.



Das Pepsin ist aber, selbst wenn es vorhanden ist, in neutralen oder gar alkalischen Magensäften unnütz, es wird in diesen Medien geschädigt und vollständig unwirksam. Trotzdem ist in solchen Fällen eine kräftige Eiweissverdauung nachzuweisen (bei den Achylien Fröhlich, Fürst 35, 40 pCt., bei den Gastritiden Kersten, Woyzek 25, 30 pCt. in Lösung gegangenes Eiweiss!)

Eine Erklärung dafür giebt es bis jetzt nicht, nur Vermuthungen. Schmidt (33) hat nachgewiesen, dass der Magenschleim chemisch verschieden ist von anderen Schleimarten. Die gewöhnlichen Schleimfärbemittel (Methylgrün, Vesuvin, Thionin) färben den schleimigen Inhalt der Magenepithelien nicht und das ist keine Folge der sauren Reaktion. Der Magenschleim ist also anscheinend ein Ding für sich. Vielleicht von besonderer, uns vor der Hand noch unbekannter physiologischer Bedeutung. So unwahrscheinlich das klingt, für das Gegentheil ist der Beweis ebenso wenig erbracht worden, da man meines Wissens über Ursachen und Wirkungen der gesonderten Stellung des Magenschleims wenig oder gar nicht experimentirt hat. Die Grösse der Schleimabsonderung steht bekanntlich im umgekehrten Verhältniss zu der der Säureabscheidung. Vielleicht entsprechen diesen Folgen anatomischer Ursachen physiologische Zweckmässigkeiten. Der Mageninhalt des Falles Woyzek (29) enthält 30 pCt. des eingeführten Plasmon gelöst und dabei ist die Säureabscheidung vollständig versiegt, es besteht sogar geringe Alkalescenz, dagegen fand sich viel Magenschleim beigemengt.

Ueber die baktericiden Eigenschaften des Magensaftes ist viel gearbeitet worden und die frühere Ansicht von dem exquisit deletären Einfluss der Magensäure auf Bakterien ist im höchsten Grade zweifelhaft geworden. Man hat gefunden, dass Mikroorganismen, die in vitro durch Magensaft abgetödtet werden, oft einen stark sauren Magen ohne Nachtheil passiren können und Metschnikoff (33a) sagt in Bezug darauf mit Recht „dass die Vorgänge, die sich im Innern eines Organismus abspielen, mit den im Reagenzglas beobachteten nicht ohne weiteres identificirt werden dürfen." Dass Bakterien im Magen abgetödtet werden können, steht fest, ob durch Säure ist nach dem eben Gesagten fraglich, Pepsinwirkung hat man angeblich ebenfalls ausschliessen können, wie man überhaupt die Vernichtung durch Verdauung leugnet. Bleibt also höchstwahrscheinlich ein unbekanntes Etwas, das baktericid wirkt, vielleicht eine noch unbekannte proteolytische Kraft des Schleims. Ich glaube, es existiren keine Beweise, dass ein Individuum, dem die Magensäure fehlt, also z. B. ein Gastritiker, pathogene Mikroorganismen leichter durch seinen Magen hindurch in den Darm zum Schaden seiner Gesundheit gelangen lässt. Wohl weiss man das (wenigstens für Fäulnissbakterien) von dem Achyliker, dem ausser der Magensäure auch der Magenschleim fehlt.



Beifügen möchte ich noch, dass ein Theil der Zahnärzte in neuerer Zeit den Schleim des Speichels als Ursache der Zahncaries anspricht, also ebenfalls eine bisher unbekannte Mucinwirkung — ob mit Recht oder Unrecht, wage ich nicht zu entscheiden. Sollten — und ich zweifle selbst etwas daran — daraufhin angestellte Untersuchungen meine Vermuthungen bestätigen, so wäre selbst dann das Räthsel noch nicht ganz gelöst. Bei den Achylien fehlt Salzsäure, Pepsin ebenfalls oder es ist doch stark herabgesetzt, Schleim ist weder makro- noch mikroskopisch nachweisbar und doch findet eine kräftige Eiweissspaltung statt, besonders kräftig bei den beiden, die schon nach einer halben Stunde ausgehebert wurden (Fall 32 und 34).

Glässner (34) giebt an, in der Pylorusmucosa, in der Pepsin ganz fehlen soll, ein peptisches Ferment gefunden zu haben, das er Pseudopepsin nennt, das bei saurer, neutraler und alkalischer Reaction wirken und auch durch anwesendes Pepsin an Wirkung nicht einbüssen soll. Nach Glässner's Ansicht ist dieses Pseudopepsin deshalb eminent wichtig, da es gewisse Eigenschaften der beiden in gleicher Richtung wirksamen Nachbarfermente, Pepsin und Trypsin, vereinigt und so den Uebergang von der Pepsinverdauung zur Trypsinverdauung gleichsam vermittelt. Glässner selbst gesteht die sehr langsame Wirkung des Pseudopepsins zu. Klug (35) unterzog Glässner's Versuche einer Nachprüfung und fand bei der gleichen Versuchsanordnung am Ende der vierten Woche ebenfalls schwache Tryptophanreaction in der „jeder Fäulniss baren Flüssigkeit". Er spricht wegen dieser Langsamkeit dem Pseudopepsin Bedeutung ab. „Verdauung, die erst nach Wochen bemerkt wird, ist für die Verdauung im Organismus belanglos". Wäre also Pseudopepsin vorhanden, so wäre es für die Verdauung im Körper ohne Werth, da es keine Zeit hat, seine Wirkung zu entfalten. Da Tryptophanreaction nur bei langsamer Autodigestion solcher Organe beobachtet wird, die sich in allernächster Nähe des Pankreas befinden, so glaubt Klug, das Tryptophan würde von einer minimalen Menge imbibirten oder durch Resorption in diese Organe hinein gelangten Trypsins erzeugt. Volhard (36) konnte Tryptophan auch bei Einwirkung von Milz etc. auf Pepton erhalten und hält das Pseudopepsin für ein autolytisches Ferment.

Mag man zur Pseudopepsinfrage stehen, wie man will, so lassen meine Befunde an ein noch unbekanntes peptisches Ferment im Magen denken. Klug's Ansicht, dass Pseudopepsin, wäre es wirklich vorhanden, für die Verdauung im Organismus belanglos sei, möchte ich nicht theilen. Die Wirkung eines Fermentes innerhalb und ausserhalb des Körpers ist so grundverschieden, ist ausserhalb des Körpers von so vielen Umständen behindert, so vieler Hilfsmittel bar, über die der Organismus wahrscheinlich in viel grösserer Anzahl, als wir bis jetzt ahnen, verfügt, dass man die Grösse seiner Kraftentfaltung unmöglich nach seiner Wirkung in vitro beurtheilen kann.



Mag nun Schleim, mag Pseudopepsin oder ein noch Unbekanntes die Eiweissverdauung im Magen beeinflussen, sie findet statt auch in Mägen, die nach unseren bisherigen Anschauungen das Eiweiss fast unverändert liessen.

Betrachten wir jetzt die Vertheilung des Stickstoffs auf die einzelnen Spaltungsproducte. In der folgenden Tabelle sind die Durchschnittswerthe zusammengestellt:

Tabelle I.

Mageninhaltsbefund resp. Diagnose	Albumosen pCt.	Peptone etc. pCt.	Restkörper pCt.	Peptone etc. + Restkörper pCt.
Subacidität	55	28	17	45
Normal	29	41	30	71
Hyperacidität	24	37	39	76
Hypersecretio	71	18	11	29
Atonie	22	52	26	78
Gastrektasie (benigne)	57	32	11	43
Gastritis chr.	29	43	28	71
Achylie	48	25	27	52
Carcinom	26	23	51	74

Auf den ersten Blick auffallend ist der enorme Antheil, den die Produkte, die die Albumosengrenze überschritten haben, am Gesammtstickstoff nehmen. Nur bei den Fällen von Hypersecretion ist er relativ klein (29 pCt. vom gesammten gelösten Eiweiss), bei den Atonien mit normaler Acidität dagegen erreicht er mit 78 pCt. sein Maximum, hält sich in dieser Höhe bei Hyperacidität (76 pCt.), bei Carcinom (74 pCt.), bei den katarrhalischen und normalen Mägen (71 pCt.). Also in kleinen Grenzen schwankende Werthe für grundverschiedene Magenzustände.

Beim Vergleich der Procentzahlen für Peptone findet sich ebenfalls wieder der niedrigste Werth bei den Hypersecretionen (18 pCt.), der höchste bei Atonien (52 pCt.). Nach einem grossen Sprung erst folgen dann die Gastritiden (43 pCt.), die normalen Fälle (41 pCt.), die Hyperaciditäten (37 pCt.), während die Carcinomfälle mit 23 pCt. weit unter dem Maximum bleiben.

Was den Reststickstoff betrifft, so nimmt auch er, wie der jenseits der Albumosen liegende Gesammtstickstoff und wie der Peptonstickstoff, bei den Hypersecretionen mit 11 pCt. die niedrigste Stelle ein; den sehr hohen Peptonwerthen (52 pCt.) der Atonien entsprechen dagegen sehr niedrige Restwerthe (26 pCt.) und das die übrigen Fälle weit überragende Maximum nimmt mit 51 pCt. jetzt das Carcinom ein, das in der Peptonrubrik an zweitunterster Stelle (23 pCt.) stand.

So wenig charakteristische Unterscheidungsmerkmale diese hohen Stickstoffzahlen der nicht aussalzbaren Eiweissabbauproducte unter einander haben (die hypersecretorischen, subaciden und eventuell noch die achylischen Fälle ausgenommen), so evidente Differenzen treten beim



Vergleich der Producte, aus denen sie sich zusammensetzen, zu Tage. Am treffendsten zeigen das die Atonien und Carcinome, die fast gleiche Gesammtwerthe (78 resp. 74 pCt.) haben: bei den Atonien entspricht der höchste Peptonwerth dem kleinsten Restwert, bei den Carcinomen gerade umgekehrt, der kleinste Pepton- dem grössten Restwerth. Die Gastritiden, Achylien, benignen Gastrectasien etc. bleiben mit ihren Reststickstoffzahlen 28, 27 und 11 pCt. weit zurück, die beiden letzteren kommen bei der Concurrenz mit dem Carcinoma ventriculi schon wegen ihrer bedeutend kleineren, die Albumosengrenze überschreitenden Gesammtwerthe (52 resp. 43 pCt.) garnicht in Betracht. Die einzige Schwierigkeit bei der Differentialdiagnose könnte nach der Tabelle gegebenenfalls die Hyperacidität mit ihren 39 pCt. Reststickstoff gegenüber den 51 pCt. beim Carcinom machen, umsomehr, als ihre Gesammtwerthe (76 resp. 74 pCt.) fast übereinstimmen.

Es scheint also eine Eigenthümlichkeit des carcinomatösen Magens zu sein, bei seiner ausgiebigen Lösungskraft das Eiweiss weiter als normale und sonstwie pathologische Mägen zu spalten. In seinem Inhalt findet sich der höchste Procentsatz an Stickstoff abiureter Körper, nämlich 50 und mehr Procent von der Gesammtheit des gelösten Eiweisses. In allen 5 angeführten Krebsfällen ist die Diagnose klinisch absolut sichergestellt gewesen, die Fälle 35, 36, 37 bestätigen die Eigenthümlichkeit des Carcinoms, die Fälle 38, 39 dagegen nicht. Im Fall Rosentriter (39) war ein grosser deutlicher, derbharter Krebstumor palpabel, Congo zwar war positiv, Milchsäure negativ und die motorische Function gut. Bei Jahn (38) war Congo negativ, Milchsäure stark positiv, die motorische Function bedeutend beeinträchtigt (400 ccm nüchterner Mageninhalt), ohne dass ein Tumor zu palpiren war. Bei beiden waren alle sonstigen Krebssymptome, insbesondere Kachexie (so dass zugleich auch wegen des Alters eine Operation ausgeschlossen war) vorhanden. (Rosentriter ist leider ein auswärtiger Patient, der nicht weiter genügend beobachtet werden kann.)

Der Fall Behrendt (40), den ich nur in die Haupttabelle aufgenommen habe, ist insofern sehr interessant, als er wochenlang Speisereste im nüchternen Magen hatte, die, wie auch das nach guter Ausspülung gegebene Probefrühstück, stets sehr kräftige Uffelmann'sche Reaction zeigten. Bei dem Patienten war vor 2 Jahren wegen gutartiger Pylorusstenose die Gastroenterostomie gemacht worden. Die Palpation ergab nichts Abnormes. Patient magerte ab und wurde zur weiteren Beobachtung in unsere Klinik aufgenommen. Die Milchsäurereaction und die Stauung verschwanden nach kurzer Zeit, nachdem ich schon vorher auf Grund der Plasmonanalyse ein Carcinom, an dessen Entwicklung vielleicht auf der Operationsnarbe wir gedacht hatten, ausschliessen zu können geglaubt hatte, um so sicherer, als damals der Fall Rosentriter, der noch nicht analysirt war, keinen Strich durch meine Rechnung machte.

In die Columne der Achylien passt im Vergleich mit dem für dieselben gefundenen Durchschnittswerthe der Fall 34 nicht hinein, ebenfalls ein auswärtiger Patient, der nicht beobachtet werden kann. Das nach 1 Stunde ausgeheberte Semmelfrühstück war trocken, grobbröckelig und ergab vollständiges Fehlen von Säuren. Auf Pepsin konnte nicht untersucht werden. Der gute Ernährungszustand, das vollständige Fehlen von Schleim, der Mangel an allen Charakteristiken des Carcinoms liessen eigentlich mit Sicherheit die Diagnose Achylie stellen. Nicht minder verdirbt der Fall Lehmann (30) das Bild der Gastritiden-Columne. Die Menge des nach 1 Stunde ausgeheberten Ewald-Boas'schen Frühstücks betrug 200 ccm. Congo- und Lakmuspapier wurden nicht gefärbt, Uffelmann war negativ. In den unverdauten groben Bröckeln fanden sich Spuren von Magenschleim. Der Palpationsbefund ergab stark vergrösserten, derben linken Leberlappen. Der Patient, der vor 1 Jahre in kurzer Zeit stark abgemagert sein wollte, sieht frisch und kräftig aus und ist nichts weniger als kachektisch. Potus zugestanden. Diagnose: Gastritis chronica anacida, Atonie. Cirrhosis hepatis?

Auf Grund meines chemischen Befundes hätte der College, der ihn vor uns behandelte, und die Diagnose „Magenverhärtung" (d. h. Krebs) angeblich gestellt hatte, beinahe Recht — 46,0 resp. (2 Monate später) 44,3 pCt. Reststickstoff bei nur $1/2$ stündiger Verdauungszeit! Der fühlbare Tumor zwar, selbst zugestanden, dass es ein maligner wäre, gehört der Leber und keinesfalls dem Magen an.

Trotz dieser Fälle ist der chemische Befund des Plasmoninhalts carcinomatöser Magen immer noch charakteristisch genug, insbesondere im Vergleich mit den Werthen bei Achylien und Gastritiden, dass noch bestehende Zweifel an ihrer isolirten Stellung in Bezug auf Eiweissverdauung hoffentlich durch weitere Untersuchungen beseitigt werden. Ob diese grossen Mengen Reststickstoff durch Bakterien im Magen erzeugt, ob sie ein Verdauungsprodukt des albuminösen Sekrets des Carcinoms (Klemperer) oder ob sie nach Emerson's (23) schönen Untersuchungen Produkte einer Fermentwirkung sind, wobei das Krebsgewebe das Ferment liefern soll, wage ich nicht zu entscheiden. Die ebenso interessanten wie exacten Versuche Emerson's sprechen für sich.

Im Gegensatz zu meinen Befunden hat Emerson für die Erkennung des Magenkrebses charakteristische Zahlen in der Gesammtmenge des Stickstoffs der Körper, die die Albumosengrenze überschreiten, gefunden. Vielleicht liegt die Ursache unserer Differenzen nur in den ungleichmässigen Probemahlzeiten, die Emerson seinen Versuchspersonen gab.

In der Columne mit normalen Mägen und solchen mit einfachen d. h. uncomplicirten secretorischen Anomalien (Tab. I) sehen wir die Werthe des jenseits der Albumosengrenze liegenden Stickstoffs mit den Sub-, über die normalen, bis zu den Superaciditäten im Durchschnitt von 45—76 pCt. steigen, während ganz analog die Albumosenwerthe von 55



bis 24 pCt. fallen. Die Rubrik dieser Fälle in der Haupttabelle zeigt dieses Verhalten noch deutlicher. Eine ganz genaue Regelmässigkeit ist zwar weder bei den Säuregraden noch bei den Stickstoffwerthen, weder beim Steigen noch beim Sinken vorhanden. Schon ganz und gar verdorben würde eine regelmässige Curve durch die Fälle 11 und 12, von denen der letztere garnicht hineinpasst. Beim Fall Horn (12)[1]) trägt vielleicht die Neurasthenia gravis die Schuld an diesem Verhalten seiner Magenverdauung (Heterochylie der Neurastheniker). Warum mein eigener Magen (11), den ich zu meinen Versuchen mit heranzog, aus der Curve herausfällt, ist mir unerklärlich. Ich habe nicht die Spur von Magenbeschwerden, kein Aufstossen, kein Sodbrennen, esse alles ohne Beschwerden, bin abgesehen von Obstipation gesund, zeige wenig neurasthenische Symptome und fand in meinem Mageninhalt von allen meinen Versuchsfällen die höchsten Säurewerthe.

Man kann also sagen: Je höher die Acidität, um so weiter die Spaltung des gelösten Eiweisses, um so mehr Stickstoff überschreitet die Albumosengrenze. Darauf hinzuweisen wäre noch, dass, wie die Gesammtmenge des jenseits der Albumosen liegenden Stickstoffs, so auch der Reststickstoff gleich regelmässig von den Sub- zu den Superaciditäten ansteigt, während die Peptonwerthe an Regularität sehr zu wünschen übrig lassen.

Durch die Tabelle dieser letzt angeführten Fälle hoffte ich auch mit Leichtigkeit feststellen zu können, ob die freie oder die gebundene Säure für die Verdauung bedeutungsvoller ist. Ich sah mich getäuscht. An Wichtigkeit scheint eins dem anderen nicht nachzustehen. Die Unregelmässigkeiten beim Steigen im Vergleich mit den relativ regelmässiger steigenden Stickstoffzahlen finden sich bei beiden. Vielleicht ist das die Folge einer „gewissen Autonomie des Pepsins".

Emerson (23) hat im normalen und kranken Magen (mit Ausnahme des carcinomatösen) durchschnittlich 50 pCt. des in Lösung befindlichen Stickstoffs jenseits der Albumosengrenze gefunden, darin entfallen 16,9 pCt. auf Körper, die von Phosphor-Wolframsäure nicht präcipitirt werden, also auf Reststickstoff. Diesen Werthen stehen die meinen mit 58,8 pCt. resp. 23,6 pCt. gegenüber (ebenfalls mit Ausschluss des Carcinoms). Beim Carcinom fand Emerson 72,5 resp. 27,6, ich dagegen 74 resp. 51 pCt. Die Differenzen könnten ihre Erklärung darin finden, dass im Gegensatz zu Emerson ausschliesslich ein Eiweisspräparat zu meinen Versuchen verwandt wurde. In einem Falle, in dem Emerson Nutrose verdauen liess, hatten trotzdem nur 19,8 pCt. des gelösten Stickstoffs die Albumosengrenze überschritten, wovon wiederum nur 5,7 pCt. in Form von Reststickstoff vorhanden waren. Zahlen also,

1) Er wurde wegen seiner Ausnahmestellung bei Berechnung der Durchschnittswerthe (Tab. I) garnicht mit herangezogen.



die bedeutend hinter meinen bei Plasmonverdauung gefundenen zurückbleiben.

Die Frage ist berechtigt, ob vielleicht N-haltige Körper, die weder durch Zinksulfat ausgesalzt noch durch Phosphor-Wolframsäure präcipitirt werden können (Peptone, Peptide u. s. w.), im Plasmon vorgebildet sind. Diese Vermutung hatte ich schon bei Beginn meiner Versuche, als mich die so enorm weitgehende Spaltung stutzig machte. Sie wurde aber durch die Untersuchungen, die daraufhin angestellt wurden, nicht bestätigt.

Eine 2 proc. Plasmonlösung wurde wie Mageninhalt behandelt: Ansäuerung mit verdünnter Essigsäure (zur Ausfällung des Caseins) und Filtration, danach allmähliches Abstumpfen der Säure mit verdünnter Natronlauge und zwischendurch wiederholtes Filtriren, wenn sich Präcipitate zeigten. Da auf diese Weise nicht alles Casein zu entfernen war, setzte ich gleiches Volumen absoluten Alkohol zu, filtrirte von dem jetzt entstehenden geringen Niederschlag ab und fand in dem nunmehr klaren Filtrat weder Biuretreaction noch bei dem Kjeldahl-Verfahren die Spur von Stickstoff. Zugleich war damit auch das Fehlen von Albumosen im Plasmon nachgewiesen, die durch den Alkohol nicht ausgefällt sein konnten. Denn selbst ein doppeltes Volumen Alkohol zu einer concentrirten Albumosenlösung hinzugesetzt, bewirkt kein Präcipitat.

Diese weit über die Albumosengrenze hinaus gehende Spaltung kann also nur eine Folge der Magenverdauung sein. Es steht das im Widerspruch zu den Angaben Chittenden's (37) und Thierfelder's (38), die selbst bei tagelanger peptischer Verdauung des Caseins keine echten, d. h. durch Ammonsulfat nicht fällbaren Peptone gefunden haben. Nach künstlichen Verdauungsversuchen, die ich anstellte, bestehen diese Angaben für das Caseinpräparat Plasmon wenigstens zu unrecht. Ich stellte mit warmem Wasser eine etwa 4 proc. Plasmonlösung her, in gleicher Concentration also, wie ich sie bei den Verdauungsversuchen in vivo verwandt hatte, versetzte sie in mehreren gut gereinigten und gut verkorkten Flaschen mit nach Salkowski's Vorschrift (Practicum der physiolog. Chemie) hergestellter Pepsin-Salzsäure und liess sie unter wiederholtem Umschütteln bei 40° im Brutschrank verschieden lange verdauen. Die verdaute Flüssigkeit wurde wie oben der Mageninhalt behandelt.

(Siehe nebenstehende Tabelle II.)

Aus diesen Tabellen geht hervor, dass nach 22 Stunden in dem angesäuerten und dann neutralisirten Filtrat im Durchschnitt 78,3 pCt. Albumosen- und 21,6 pCt. Pepton- (Amidosäuren- etc.) Stickstoff vorhanden sind. Nach 48 Stunden ist auch Reststickstoff aufgetreten: 41,0 pCt. Albumosen, 37,6 pCt. Pepton etc., 21,3 pCt. Reststickstoff im Durchschnitt.



Tabelle II.

Verdauungszeit	Albumosen pCt.	Peptone etc. pCt.	Restkörper pCt.	Peptone etc. + Restkörper pCt.
22 Stunden	77,7	22,3	0	—
do.	78,1	21,8	0	—
do.	79,3	20,7	0	—
Im Durchschnitt	78,3	21,6	—	—
48 Stunden	42,7	37,2	20,0	57,2
do.	39,3	38,0	22,7	60,7
Im Durchschnitt	41,0	37,6	21,3	59,0

Bei der künstlichen Verdauung reinen Caseins hat Zunz (39), wie ich oben schon mitgetheilt, nach 2 Stunden 83,43 pCt. des gesammten Stickstoffs in Form von Acidalbumin und Albumosen, 16,5 pCt. in Form von Peptonen und abiureten Körpern, nach 6 Tagen gar nur noch 16,95 pCt. in Form von Albumosen, die übrigen 83,05 pCt. in Form von Peptonen und anderen Verdauungsprodukten gefunden. Meine daraufhin angestellten Untersuchungen mit Casein ergaben folgendes:

Tabelle III.

Verdauungszeit	Albumosen pCt.	Peptone etc. pCt.	Restkörper pCt.	Peptone etc. + Restkörper pCt.
24 Stunden	81,2	6,7	12,0	18,7
do.	74.8	10.6	14,8	25,4
Im Durchschnitt	78.0	8,6	13,4	22,0
48 Stunden	60,5	—	—	39,5

Nach 24 stündiger Verdauung machen im gelösten Casein im Durchschnitt die Albumosen 78 pCt., die Peptone etc. 8,6 pCt., die Restprodukte 13,4 pCt., Pepton und Restprodukte zusammen also 22 pCt., nach 48 stündiger die Albumosen 60,5 pCt., die Peptone und Restkörper zusammen 39,5 pCt. aus. Die für längere Zeit angesetzten Verdauungsflüssigkeiten gingen leider für die Untersuchung verloren.

Merkwürdig ist, dass Chittenden und Thierfelder eine weitgehende Spaltung leugnen, Zunz dagegen so colossale Werthe fand. Meine Befunde stimmen eher mit denen von Zunz überein, doch ist, obwohl ich nicht seine Verdauungszeit einhalten konnte, wohl zu erkennen, dass sie bedeutend niedriger sind. Sie können auch keinen absoluten Vergleich mit denen von Zunz aushalten, da ich statt des von ihm angewandten Pepsinum purissimum Grübler mit Pepsinum Finzelberg arbeitete, von dem im hiesigen Laboratorium dasselbe festgestellt ist, was Zunz von dem Grübler'schen behauptet, dass es das wirksamste ist. Ich hatte nur Pepsin Finzelberg zur Verfügung und musste

meine Untersuchungen abschliessen. Unsere Caseinpräparate waren dieselben (nach Hammarsten von Merck-Darmstadt).

Auf einen Umstand möchte ich noch aufmerksam machen. Bei Vergleich meiner bei künstlicher Casein- und Plasmonverdauung gefundenen Zahlen fällt auf, dass zu einer Zeit, wo beim Casein schon 13,4 pCt. abiurete Restkörper gebildet sind, Plasmon noch nicht die Spur von solchen zeigt, während die Menge des gesammten Stickstoffs, der die Albumosengrenze überschritten hat, bei beiden fast gleich ist. Nach 48 Stunden dagegen ist diese Gesammtmenge bei Plasmon ein gutes Stück grösser (57,2 pCt. gegenüber 39,5 pCt.). Danach zu urtheilen, verliefe also die Plasmonverdauung Anfangs langsamer, überholte dann aber die Caseinverdauung. Ob das eine Eigenthümlichkeit des Plasmons ist, oder eine Folge der etwa doppelt so starken Concentration der Plasmonlösung, habe ich nicht festgestellt. Die Stärke der verwendeten Pepsinsalzsäure war die gleiche.

Der Nachweis also, dass im Plasmon Albumosen, Peptone, Amino-, Diaminosäuren, Basen und sonstige vielleicht noch unbekannte unpräcipitable N-haltige Körper nicht vorgebildet sind, die Feststellung, dass bei künstlicher Verdauung des Plasmons Substanzen einer weitgehenden Spaltung, wenn auch nur langsam, gebildet werden, ferner die annähernde Uebereinstimmung meiner Befunde in vivo mit denjenigen Emerson's, geben ihnen wohl genügende Beweiskraft.

Tryptophan — nach Hopkins und Cole Skatolaminoessigsäure — das beim tiefen Zerfall der Eiweisskörper gebildet wird, ist, wie Neumeister (41) festgestellt hat, kein Endprodukt der Eiweissverdauung, denn es verschwindet bei längerer Trypsinverdauung. Wie schon der Name sagt, findet es sich in erster Linie bei Trypsinwirkung, ist also, wenn man es im Mageninhalt findet, kein Charakteristicum für Pepsinverdauung. Vorzüglich bei Magencarcinom und da besonders bei carcinomatöser Pylorusstenose hat man Tryptophan im Mageninhalt nachgewiesen, selten und dann nur in hochgradigen Fällen von Stauung bei benigner Pylorusstenose. Nur die ausgeheberte filtrirte Plasmon-Flüssigkeit prüfte ich auf Tryptophan, indem ich ansäuerte und einen kleinen Tropfen Bromwasser zufügte. Erst, wenn bei längerem Stehen keine rosa-violette Färbung als Zeichen der positiven Reaction eintrat, setzte ich mehr zu. Eine Spur Bromwasser im Ueberschuss zerstört oft die Reaction wieder.

Unter 42 Fällen nur 7 mal positive Reaction: Bei einfacher Subacidität, bei normaler Acidität (einmal mit gering gestörter Motilität combinirt), bei Hyperacidität (einmal mit Succurrhoe, das andere Mal mit wahrscheinlichem Ulcus chronicum combinirt) und bei 2 Carcinomfällen einträchtlich nebeneinander. Ich betone nochmals, dass die Mägen klar ausgespült waren. Stauungserscheinungen waren bei keinem vorhanden. Glässner (40) fand sie bei Magengesunden nie, unter pathologischen



Tabelle IV.

No. d. Haupt-tabelle	Mageninhalts-befund resp. Diagnose	Tryptophan	Albumosen in pCt.	Pepton etc. in pCt.	Restkörper in pCt.	Pepton etc. + Restkörper in pCt.
1	Subacidität	Schwach +	42.5	38,0	19,4	57,4
12	Normal? (Neurasthenie)	Stark +	2,5	69,3	28,1	97.4
18	Atonie	Mässig +	24,7	53,3	22,0	75,3
35	Carcinom	Mässig +	12,9	36,6	50,4	87,0
36	Carcinom	Intensiv +	13,9	0	86,1	86,1
Fiebig	Hyperacidität, Succurrhoe	Schwach +	Nicht in die Haupttabelle aufgenommen wegen fehlerhafter Analysen.			
Muntrak	Hyperacidität, Ulcus chron.	Schwach +				

Bedingungen nur in einigen Fällen mit stark saurem Mageninhalt (saurer Katarrh, Ulcus).

Irgendwelche Bedeutung hat demnach die Tryptophanreaction für die Diagnose keinesfalls. Interessant wäre es natürlich zu wissen, warum sie so selten und gerade in den erwähnten, unter einander so grundverschiedenen Fällen eintritt. Da Tryptophan gleichzeitig mit Leucin und Tyrosin gebildet werden soll, gehört es dem Rest-Stickstoff an, der in 5 von den angeführten Fällen von 19,4—86,1 pCt. schwankt!! Was die Intensität der Reaction anbetrifft, so schien sie thatsächlich in den Fällen mit hohen Restwerthen besonders stark auszufallen.

Gebe ich zum Schluss in gedrängter Form einen Ueberblick über die Resultate meiner Untersuchungen, so konnte ich Folgendes feststellen:

Das Plasmon wird im menschlichen Magen in relativ kurzer Zeit ($^3/_4$ Stunden) in weitgehende Lösung gebracht, die bei verschiedenen Magenzuständen verschieden gross ist und von maximal 61 pCt. bei einer einfachen Subacidität bis minimal 13 pCt. bei einer anaciden Gastritis von der eingeführten Eiweissmenge schwankt. Durchschnittswerthe für das Peptonisationsvermögen zu berechnen, empfiehlt sich im Grossen und Ganzen nicht, da die Werthe selbst innerhalb der Gruppen anatomisch resp. physiologisch ziemlich gleich beschaffener Mägen zu sehr differiren. Eine Ausnahme machen die Atonien und Ectasien mit je 26 pCt. und die Hyperaciditäten mit 18 pCt. gelöstem Eiweiss im Durchschnitt. Ich habe wiederholt hervorgehoben, dass diese Zahlen aus den verschiedentlich angegebenen Gründen keinen absoluten Werth besitzen. Insofern jedenfalls sind sie interessant, als sie zeigen, dass bei Superacidität die geringsten Mengen gelösten Eiweisses (18 pCt.), bei Subacidität die grössten (maximal 61 pCt.) sich im Mageninhalt



finden. Für die Verdauungskraft sind, wie des Oefteren betont, die bei Magenübersäuerung und normaler Magenbeschaffenheit gefundenen Werthe so gut wie nichtssagend, die bei Gastritiden (maximal 30 pCt.), bei Achylien (maximal 40 pCt. nach halbstündiger Verdauungszeit), bei Carcinomen (maximal 55 pCt.) festgestellten dagegen beweisen ein relativ gutes Peptonisationsvermögen selbst in Mägen, deren Säure herabgesetzt ist oder ganz fehlt oder die sogar ein Säuredeficit aufweisen, ferner die bei Superacidität eruirten, dass bei Superaciditäten verschiedenen Grades stets der fast gleiche Procentsatz gelösten Eiweisses vorhanden ist.

Auf der Gesammtmenge der in Lösung gegangenen und als solche im exprimirten Mageninhalt aufgefundenen Produkte Diagnosen aufzubauen, ist ein Ding der Unmöglichkeit.

Bei der qualitativen Sonderung der Eiweissabbauproducte konnte festgestellt werden, dass bei normalen Mägen, bei Superaciditäten, bei einfachen Atonien, bei Gastritiden und Carcinomen die Albumosengrenze fast gleich weit im Durchschnitt mit 72 pCt. vom gelösten Eiweiss überschritten wird. So wenig Charakteristisches diese Werthe beim Vergleich mit einander bieten, so werthvolle Unterscheidungsmerkmale geben die in ihnen enthaltenen Reststickstoffmengen, die beim Carcinom das alle anderen weit überragende Maximum von 51 pCt. vom gesammten in Lösung gegangenen Eiweiss ausmachen, nach ihm kommt die Superacidität mit 39 pCt., der normale Magen mit 30 pCt., die Gastritis chronica mit 28 pCt. und die Achylie mit 27 pCt. Man darf wohl annehmen, dass diese Eigenthümlichkeit des carcinomatösen Magens, in kurzer Zeit aus Eiweiss so grosse Reststickstoffmengen zu bilden, für seine Diagnose besonders dem achylischen und gastritischen Magen gegenüber von Vortheil sein kann.

Weiter konnte für normale Mägen und für einfache Secretionsanomalien festgestellt werden: Je höher die Acidität, um so weiter geht die Spaltung des gelösten Eiweisses, um so mehr Stickstoff überschreitet die Albumosengrenze.

Bemerkenswerthe Unterschiede zwischen den für die Achylien gefundenen Zahlen sind nur insofern festzustellen gewesen, als ein einziger Fall [Karger (33)] anscheinend nur über die halbe Peptonisationskraft der anderen verfügt, indem der Procentsatz seiner gelösten Eiweissmenge weniger als die Hälfte des Durchschnittes der übrigen ausmacht. Dagegen vermag er das gelöste Eiweiss weiter als die übrigen achylischen Fälle zu spalten.

Für die Differentialdiagnose zwischen Achylia simplex und Achylia atroph. sind dadurch keine sicheren Anhaltspunkte gewonnen.

Dass die Magenverdauung in vivo in überraschend kurzer Zeit das Vielfache der künstlichen peptischen Verdauung leistet, konnte an künstlichen Verdauungsversuchen mit Plasmon resp. Casein gezeigt werden. Mit diesen Befunden wurde das bestätigt, was durch ihre Experimente vor Allem Emerson und Johannes Müller schon bewiesen haben.

Die Tryptophanreaction im Mageninhalt hat nicht die geringste diagnostische Bedeutung.

Literatur.

1) Kaiser, Beitr. zur operat. Chirurgie. Stuttgart. 1878. — 2) v. Noorden, Zeitschr. für klin. Med. Bd. 17. — 3) Pawlow, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden. 1898. — 4) Hoppe-Seyler, Physiol. Chemie. Bd. II. 228. 1878. — — 6) Lawrow, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 26. Bd. 33. — 7) Zunz, Ibid. Bd. 28. ferner Hofmeister's Beiträge. II. — 8) Pfaundler, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 30. — 9) Langstein, Hofmeister's Beiträge. I, II. — 10) Salaskin, Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. 32. — 11) Salaskin und Kowalewsky, Ibidem. Bd. 38. — 12) Cit. nach Fermi, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1901. Suppl.-Bd. — 13) Schmidt-Mülheim, Du Bois-Archiv, 1879. — 14) Cahn, Zeitschrift f. klin. Med. Bd. 12. — 15) Ellenberger-Hofmeister, Du Bois-Archiv. 1890. Physiol. Abth. — 16) Zunz, Hofmeister's Beiträge. III. — 17) Reach, Ibidem. IV. — 18) Riegel, Zeitschrift f. klin. Med. Bd. 11. — 19) Boas, Ibidem. Bd. 12. — 20) Jaworski-Gluzinski, Ibidem. Bd. 11. — 21) Salkowski, Virchow's Arch. Bd. 122. — 22) Klemperer, Zeitschrift f. klin. Med. Bd. 14. — 23) Emerson, Archiv f. klin. Med. Bd. 72. — 24) Joh. Müller, Ueber den Umfang der Eiweissverdauung im menschlichen Magen. Würzburg. 1903. — 25) Tabora, Zeitschrift für klin. Med. Bd. 53. — 26) Bömer, Zeitschrift f. analyt. Chemie. Bd. 34. — 27) Baumann-Bömer, Cit. nach Zunz, Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. 27. 219. — 28) Neumeister, Zeitschr. f. Biol. Bd. 26. — 29) Rzentkowski, Boas-Archiv. Bd. 9. — 30) Schüle, Zeitschrift f. klin. Med. Bd. 33. — 31) Jung, Boas-Archiv. Bd. 8. — 32) Robin, Ibidem. Bd. 10. Heft 3. — 33) Schmidt, Arch. f. klin. Med. Bd. 57. — 33a) Metschnikoff, Immunität bei Infektionskrankheiten. Jena. 1902. — 34) Glässner, Hofmeister's Beiträge. I. — 35) Klug, Pflüger's Archiv. Bd. 92. — 36) Volhard, Münchener med. Wochenschr. No. 49. — 37) Chittenden, Cit. nach Referat in Maly's Jahresbericht. Bd. 17 (16). — 38) Thierfelder, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 10. — 39) Zunz, Ibid. Bd. 28. — 40) Glässner, Berl. klin. Wochenschr. No. 26. — 41) Neumeister, Zeitschr. f. Biologie. N. F. Bd. 1890. S. 329.



XXXIII.

Aus dem Laboratorium von Dr. Flatau in Warschau.

Beitrag zur Lehre von der Morvan'schen Krankheit und der Entstehung der Höhlen im Rückenmark.

Von

Dr. **Wladyslaw Sterling.**

(Hierzu Tafel I.)

Im Jahre 1883 hat Morvan, ein Arzt aus Bretanien, ein Krankheitsbild sui generis beschrieben, welches er mit dem Namen „parésie analgesique à panaris des extrémités supérieures ou parésoanalgesie des extrémités supérieures" bezeichnet hat. — Im Laufe von Jahren, 1883 bis 1887, sind noch vier Publicationen von Morvan erschienen, in denen er seine ursprüngliche Beobachtung bedeutend erweitert und ergänzt hat und sog. „formes frustes" beschrieben hat, in welchen einige früher erwähnte Symptome fehlen können, aber die zwei am meisten charakteristischen, d. h. Sensibilitätsstörungen und trophische Störungen vorhanden sind. — Der Autor vermuthet in den von ihm beschriebenen Krankheitsfällen ein Befallensein des Rückenmarkes, namentlich dieses Theiles, welcher die oberen Extremitäten innervirt.

Der Krankheit gehen intensive neuralgische Schmerzen in einer der oberen Extremitäten voraus, welche im Vorderarm beginnen und auf die Finger übergreifen und nach einigen Tagen, Wochen und manchmal erst nach einigen Jahren vorübergehen. — Später treten Muskelparesen, specifische Sensibilitätsstörungen und trophische Störungen in der Form von zahlreichen Panaritien auf. — Ein beständiges Symptom des Leidens bilden Paresen und Atrophien der Handmuskeln (Eminentiae thenaris et hypothenaris) und des Vorderarmes, es kommen aber Fälle vor, wo die Paresen und Atrophien hauptsächlich die Armmusculatur befallen. — Fast immer werden auch die sensiblen Nerven zugleich mit den motorischen befallen: Wir treffen also totale Anästhesie und Verlust des Wärmegefühls, deren Ausdehnung und Localisation zwar nicht genau, aber dennoch der Ausdehnung der Atrophien und Paresen entspricht. — Das am meisten charakteristische Krankheitssymptom stellen jedoch die trophischen Störungen an den oberen Extremitäten dar. Panaritien, die der Verfasser so hervorgehoben hat, treten nur im ersten Stadium der



Krankheit auf. Sie beginnen mit entzündlichen Erscheinungen gewöhnlicher Panaritien, unterscheiden sich aber von diesen nach Charcot durch folgende Zeichen: Sie sind immer ausserordentlich schwierig und sind häufig von Nekrose der letzten, seltener mittleren, in Ausnahmefällen aller drei Finger-Phalangen begleitet. — Sie sind immer zahlreich und ihre Entwicklung immer secundär. Endlich sind sie im Gegensatz zu gewöhnlichen Panaritien, welche eines der schmerzhaftesten Leiden darstellen, ganz schmerzlos; die anfängliche entzündliche Schwellung, die Eiterbildung, sogar das Eröffnen dieser Panaritien und das Exarticuliren der zerstörten Phalangen rufen nicht den mindesten Schmerz hervor. Dies betrifft die Panaritien, welche sich im vorgerückten Stadium des Leidens bilden, dagegen zeichnen sich die ersten Panaritien manchmal durch mässige Schmerzhaftigkeit aus.

Die befallenen Extremitäten schwellen beträchtlich an; die Schwellung wird in der Regel auf die Finger beschränkt, oft aber breitet sie sich auf den unteren Theil des Vorderarmes, manchmal bis zum Ellenbogen, aus. Zur gleichen Zeit mit dem Erscheinen der Schwellung fängt der Hautüberzug auf der Hand an zu platzen; auf einer Stelle heilt er aus, an anderen bilden sich neue Risse. Manchmal greifen die Störungen so tief, dass sich wahre Klüfte bilden, welche bis zu den Muskelsehnen eindringen. Von anderen trophischen Störungen treffen wir noch Phlyctenen, Zerstörungen der Nägel, kalte Hände von violetter Farbe und Geschwürsbildungen auf den Fingern, welche an die symmetrische Gangrän von Raynaud erinnern. Merkwürdig ist, dass diese trophischen Störungen nur auf Fingern auftreten, auf welchen keine Panaritien vorhanden waren, oder wo sie früher vorhanden waren, aber schon verschwunden sind.

Dieses Leiden, welches jede Altersstufe und vorwiegend Männer befällt, zeichnet sich durch seinen sehr chronischen und beständig progredienten Verlauf aus.

Wie wir aus der angeführten Beschreibung ersehen, ist dieses klinische Bild der Syringomyelie sehr ähnlich. Morvan hat aber kategorisch die Idendität dieser zwei Krankheistypen ausgeschlossen. Er hat sich auf folgende Daten gestützt; Vorerst ist für die Syringomyelie die Dissociation der Empfindung charakteristisch, namentlich Erhaltensein des Tastgefühls bei aufgehobener Schmerz- und Temperaturempfindlichkeit, während er bei den von ihm beschriebenen Kranken immer eine gleichmässige Beeinträchtigung aller Empfindungskategorien (Tast-, Schmerz- und Temperatur) festgestellt hat; ausserdem treten die trophischen Störungen bei der Syringomyelie nie in so heftiger und charakteristischer Form, wie in den von ihm beschriebenen Fällen (Panaritien) auf. Ausserdem betont er den Umstand, dass die unteren Extremitäten in der Mehrzahl der Fälle gar keine Symptome aufweisen.

Der Ansicht von Morvan haben sich einige französische Autoren, unter Anderen Prouff, Grasset, Monod, Gombault angeschlossen



und im Anfange hat auch Charcot diese unterstützt. Morvan selbst hat in seinen Beobachtungen keine Sectionsergebnisse angeführt, aber zwei Jahre nach der ersten Publication hat Gombault die Ergebnisse der ersten Section veröffentlicht, welche augenscheinlich die Angaben von Morvan gestützt haben. Gombault verzeichnet das Zusammentreffen von anatomischen Veränderungen in den peripherischen Nerven und im Halstheile des Rückenmarkes: In den Nerven hat er eine übermässige Proliferation des Bindegewebes festgestellt und einen sie begleitenden Schwund von Nervenfasern, welcher in den peripherischen Theilen der Nerven ausgeprägt ist und in der Richtung zu den Wurzeln abnimmt, mit einem Worte Neuritis ascendens hypertrophica. Im Halsmarke wurde eine leichte Sklerose der Hinterstränge, Hinterhörner und der grauen Substanz um den centralen Canal gefunden; diese Sklerose war von einer Verdickung der Gefässwände, welche an manchen bis zur vollständigen Obliteration des Gefässlumens sich steigerte, begleitet. — Der Autor verzeichnet den Umstand, dass das Bindegewebe nirgends in der Form eines isolirten Tumors auftritt; dabei verzeichnet er, dass bei der Herausnahme aus der Leiche, das Rückenmark beschädigt wurde, denn obgleich Höhlen gefunden wurden, müsste man sie als Kunstproducte betrachten. Die Frage, welcher Vorgang der primäre war — die Veränderungen des Rückenmarkes oder der peripherischen Nerven — bleibt unentschieden, es wird nur hervorgehoben, dass die Nerven stärker befallen waren.

Die folgende Section von Monod und Reboule schien ebenfalls zu Gunsten der dualistischen Anschauung zu sprechen: In den Nerven eines amputirten Fingers in einem unzweifelhaften Falle Morvan'scher Krankheit haben diese Forscher ebenfalls eine hypertrophische Entzündung gefunden. Zuletzt hielten es die Anhänger dieser Anschauung für eine auffallende Thatsache, dass zahlreiche Fälle von Morvan'scher Krankheit auf einem beschränkten Territorium in Bretanien (20 Fälle auf 50000 Einwohner) aufgetreten waren; es ist dem zu Folge eine Vermuthung einer speciellen Endemie, welche nur auf jene Gegend beschränkt war, entstanden.

Nach kurzer Zeit begannen sich schon in Frankreich Stimmen zu erheben, welche sich gegen die Differencirung dieser zwei Krankheitstypen äusserten. Die anatomischen Daten von Gombault, Monod und Reboule konnten nicht als maassgebend betrachtet werden, da Jeoffroy und Achard in den Jahren 1890 und 1891 zwei Sectionsfälle Morvan'scher Krankheit veröffentlicht haben, in welchen sie Höhlen im Rückenmarke festgestellt hatten. Im ersten Falle (klinisch, an den oberen Extremitäten: Panaritien, Verstümmelung der Finger, Muskelatrophien, Störungen der Tast-, Schmerz- und Temperaturempfindung) wurde im Halstheile des Rückenmarkes eine Höhle gefunden, welche fast die ganzen Hinterhörner einnahm, im Bulbus Degeneration der



hinteren Bündel und der Kleinhirnbahn (faisceaux cerebelleux directs), im Brusttheile einen runden aus Gliagewebe bestehenden Herd, welcher ohne scharfe Grenzen in das normale Gewebe überging, in den Nn. ulnaris und medianus verdickte bindegewebige Scheidewände, in den Hautnerven Degeneration von Waller'schem Typus. Im zweiten Falle (klinisch: Panaritien auf den Fingern der rechten oberen Extremität, Muskelatrophien an der rechten Hand, Analgesie, Skoliose) wurde eine Höhle gefunden, welche im Halstheile des Rückenmarkes ihren Anfang nahm, deutlichen Zusammenhang mit dem centralen Canal nachweisen liess und sich bis zum ersten Lendensegmente erstreckte, eine Zerstörung des linken Hinterhornes und Degeneration der hinteren Bündel und Kleinhirnbahn; in den Nerven unbedeutende Verdickung des Neurilemma, Verminderung der Zahl der Markfasern, eine Degeneration von sehr wenigen Fasern, im allgemeinen minimale Veränderungen. Ich hebe diesen Umstand deshalb hervor, weil manche Autoren, wie Déjérine, Jolly und Gowers in den Veränderungen der peripherischen Nerven die Ursache der trophischen Störungen zu finden glaubten. Déjérine z. B. betrachtet die Morvan'sche Krankheit geradezu als eine Nervenentzündung unbekannter Natur.

Ausser den Sectionsergebnissen französischer Autoren finden wir in der Literatur noch einige Beschreibungen von Autopsien bei Morvan'scher Krankheit. Das sind die Fälle von Stendener, Langhans, Schüppl, Fürstner und Zacher, Schultze, Hohenegg, Mader, Holschewnikoff, Hoffmann. Schlesinger führt in seiner bekannten Monographie (1895) keine einzige Sectionsbeschreibung der Morvan'schen Krankheit an. In seinem Referate auf dem Congresse der Neuropathologen und Psychiater in Moskau im Jahre 1897 drückt er sich aber bei der Besprechung seiner vier, früher nicht veröffentlichter Autopsien aus, als ob die Zahl der anatomischen Untersuchungen über den Morvan'schen Typus „ziemlich gross" sei. In der mir zugänglichen Literatur ist es mir nicht gelungen, mehr anatomische Daten aufzufinden. — Ich will mich nicht bei jeder dieser Autopsien besonders aufhalten, da sie nichts Neues im Vergleich zu Jeoffroy und Achard bringen: Alle diese Autoren haben Höhlen im Rückenmarke, secundäre Degenerationen in den Seitensträngen und starke Betheiligung der Hinterhörner gefunden. Auf diese Weise wurde also das Vorhandensein von Höhlen im Rückenmarke in denjenigen Fällen festgestellt, wo bei Lebzeiten die typische Krankheit von Morvan diagnosticirt wurde.

Uebrigens haben Roth und Bernhardt noch vor der Veröffentlichung dieser anatomo-pathologischen Untersuchungen auf die Identität der Syringomyelie und Morvan'scher Krankheit in klinischer Hinsicht hingewiesen. Bernhardt hat nachgewiesen, dass wir die Skoliose bei der Syringomyelie sehr häufig, etwa in 25 pCt. aller Fälle, finden. Roth hat darauf hingewiesen, dass die Veränderungen in den Knochen bei der



Syringomyelie garnicht zu Seltenheiten gehören. — Achard weist darauf hin, dass die Sensibilitätsstörungen, welche Morvan so sehr betont, kein entscheidendes Moment bilden können. Die Empfindungsdissociation, d. h. Aufhebung der Schmerz- und Temperaturempfindlichkeit bei erhaltenem Tastgefühl — sind ja nicht specifisch für die Syringomyelie. Charcot hat sie manchmal (zwar selten) bei der Hysterie beobachtet, Minor in einigen Fällen traumatischer Hämatomyelie, und spätere Beobachter haben sie bei Nervenentzündungen verschiedenen Ursprungs constatirt (Strauss). Sklodowski hat einen Fall Brown-Sequard'scher Lähmung mit typischer Dissociation beschrieben. Mann hat sogar eine specielle Hypothese aufgebaut, indem er behauptet, dass Störungen des Temperaturgefühles nur einen höheren Grad von Gefühlsstörungen darstellen. Uebrigens ist die Dissociation sogar bei der Syringomyelie kein constantes Symptom, denn auch hier kommen Störungen des Tastsinnes vor, wie im Falle von Déjérine. Wir sehen zwar in den von Morvan beschriebenen Fällen die typische syringomyelitische Dissociation nicht, doch verzeichnet der Autor selbst wiederholt leichte Störungen des Tastsinnes.

Erst im Jahre 1893 ist die grundlegende Arbeit von Hoffmann erschienen, welche auf die von uns besprochenen Krankheitserscheinungen Licht geworfen hat. Er hat zum ersten Male den Antheil der Nerven an den trophischen Störungen bei Morvan'scher Krankheit richtig beurtheilt.

Er verzeichnet, dass den Hinterhörnern und der centralen grauen Substanz ein gewisser Einfluss auf die Ernährung der an der Peripherie gelegenen Organe zu Theil wird; ob dieser Einfluss durch Vermittlung rein trophischer Nerven oder der vasomotorischen Fasern zu Stande kommt, ist noch nicht erforscht. Jedenfalls steht aber fest, dass wir hier auf kein so unmittelbares Verhältniss, wie die Wirkung der Vorderhörner auf die motorische Sphäre vor uns haben, sondern gewissermaassen eine Regulierung des Ernährungszustandes; denn wir müssten viel häufiger, als es wirklich vorkommt, trophische Störungen vorfinden, wenn der normale Zustand der Organe unmittelbar von dem Zustande trophischer und vasomotorischer Fasern abhängig wäre. Bei der Syringomyelie und Tabes dorsalis ist Zerstörung der Hinterhörner und Stränge beinahe eine Regel, und doch finden wir bei diesen Krankheiten trophische Störungen in Form von Nekrosen, Arthropathien, Panaritien etc. verhältnissmässig selten. Eine wichtige Rolle spielt hier die Circulation von Blut und Lymphe, welche anormale Bedingungen für den localen Stoffwechsel schaffen: die peripheren Organe verlieren zufolge ungenügender Zufuhr von Nährstoffen oder verlangsamter Abfuhr der verarbeiteten Stoffe ihre Widerstandsfähigkeit gegen Traumen und äussere Schädlichkeiten. Es entstehen demzufolge spontane Fracturen, Arthropathien und Traumen, welche oft wegen Sensibilitätsstörungen von den Kranken un-



bemerkt bleiben. Diese Traumen stellen Eingangspforten für Krankheitserreger dar und das kranke Gewebe ist ein sehr günstiger Boden für ihre Entwickelung: auf diese Weise entstehen Eiterungen, Panaritien, Sehnenentzündungen, Periostitiden u. s. w. Und auf dieselbe Weise wie die Sehne, welche im Entzündungsherde gelegen ist, verdicken kann, kann eine entzündliche Verdickung des Peri- und Endoneuriums entstehen, mit anderen Worten werden wir eine Neuritis ascendens hypertrophica vor uns haben. Selbstverständlich übt dieser Zustand der peripherischen Nerven ihrerseits einen ungünstigen trophischen Einfluss auf das kranke Gewebe; es entsteht also ein wirklicher Circulus vitiosus. Jedenfalls ist die peripherische Nervenentzündung nach Hoffmann ein secundärer Vorgang, welcher in letzter Instanz von dem Rückenmarksleiden und der verminderten Widerstandsfähigkeit der Gewebe peripherischer Organe abhängig ist und die letztere ist ihrerseits vom Rückenmarksleiden abhängig.

Bei der Durchsicht der Sectionsergebnisse finden wir beständig Veränderungen im Rückenmarke, dagegen waren Veränderungen in den peripherischen Nerven nicht immer beobachtet. Schultze, Fürstner und Zacher erwähnen ihrer garnicht. Schüppel hat die sensiblen Nerven normal gefunden. Hoffmann hat Verdickungen der peripherischen Nerven und Degenerationen von Fasern der gemischten Nerven beobachtet.

Die Degeneration, welche dieser Forscher in den sensiblen Nerven gefunden hat, war so geringfügig, dass sie keineswegs die schweren trophischen Störungen an den oberen Extremitäten erklären konnte. Jeoffry und Achard haben analoge Veränderungen gefunden und ausserdem in den Hautnerven Degenerationen vom Waller'schen Typus. Langhans und Stendener verzeichnen in ihren Fällen eine Verdickung des Peri- und Endoneuriums. Wir finden also in den peripherischen Nerven die mannigfachsten Uebergänge von ganz normalen Verhältnissen bis zu intensiveren krankhaften Veränderungen: auf einer Seite treffen wir trophische Störungen ohne Degeneration der peripherischen Nerven (Schüppel) oder bei geringfügiger Degeneration, wie man sie leicht bei anderen chronischen Leiden feststellen kann (Jeoffroy und Achard, Hoffmann, Schlesinger), auf der anderen Seite haben wir Beobachtungen, wo trotz ausgesprochener Veränderungen in den peripherischen Nerven keine trophischen Störungen vorhanden waren (Oppenheim). Es ist also ganz unnöthig eine selbstständige Entzündung der peripherischen Nerven zur Erklärung der Morvan'schen Krankheit anzunehmen.

Die Identität der Mehrzahl der Fälle Morvan'scher Krankheit mit der Syringomyelie wird jetzt in der Wissenschaft fast allgemein angenommen. Schlesinger hat sogar auf dem Kongresse der Neuropathologen und Psychiater in Moskau im Jahre 1897 vorgeschlagen den Namen „Morvan'sche Krankheit" aufzugeben und statt dessen den Namen



„Typus von Morvan" zu gebrauchen. Dieselbe Anschauung wird durch eine ganze Reihe von Publicationen, welche bis zu den letzten Jahren erschienen, vertreten, namentlich theilen sie: Haeckel (1889), Souques (1891 und 1892), Gessler (1893), Verhoogen (1893), Anfimow (1893), Eisenlohr (1894), Singer (1894), Hübler (1894), Müller (1895), Bielschowsky (1896), Bourneville (1896), Thomas (1893 Beschreibung des Morvan'schen Typus beim Kinde), Nalboudoff (1898). Sogar Charcot (1890), anfänglich Anhänger der dualistischen Anschauung, vertheidigte diese. Nur Morvan und Déjérine bleiben jener bis zum Ende treu. Sie finden Anhänger in Babes und Manicatide (1897) und einigen englischen und amerikanischen Autoren, wie Jackson, Galloway (1892), Hallion (1892). Als Curiosum führe ich die Meinung von Sachs und Armstrong (1892) an, welche die Differentialdiagnose auf das Vorkommen von Genesungen (!) bei Morvanscher Krankheit stützen.

Die Selbstständigkeit des Morvan'schen Typus war aber schon früher nicht nur durch seine Verwandtschaft mit der Syringomyelie bedroht. Zambacco-Pascha hat im Jahre 1893 in Bretanien Lepraherde entdeckt. Ehlers erklärt ihre Entstehung durch den alljährlichen Besuch des stark von Lepra durchseuchten Islands durch bretanische Fischer, und da Bretanien die Heimat der von Morvan beschriebenen Krankheit war, hat sich Zambacco näher mit dieser Frage beschäftigt und ist zu dem Schlusse gelangt, dass Lepra ganz ähnliche Symptome wie die von Morvan beschriebenen Fälle bieten kann. In der That haben die Untersuchungen von Schultze und Saas bei der Lepra Muskelatrophie festgestellt. Schlesinger hat bei der Nervenlepra partielle Sensibilitätsstörungen nachgewiesen, man hat ebenfalls bei verschiedenen Formen der Lepra Panaritien, Nekrosen und Abfallen von Fingerphalangen und die von Morvan und Charcot beschriebene Resorption der von der Krankheit befallenen Phalangen beobachtet. Pitres, Potain, Quinquaud, Strauss beschreiben Fälle, in denen sie sich genöthigt sahen die Diagnose der Syringomyelie durch Lepra zu ersetzen. Pitres führt die Krankengeschichte eines Falles an, in dem er längere Zeit Syringomyelie diagnosticirte, bis die bakteriologische Blutuntersuchung endlich die Anwesenheit von Hansen-Neisser'schen Bacillen ergeben hat. Sabrazès berichtet von einem Falle, wo die Diagnose längere Zeit zwischen Syringomyelie und Lepra schwankte und die Leprabacillen endlich nicht im Blute, sondern zwischen den Fasern des N. musculo-cutaneus gefunden wurden. Leloir hat einen Fall von Pseudo-Syringomyelie beschrieben, in welchem Oro Mario im Blute Leprabacillen gefunden hat. Lajard und Regnault haben bei den Einwohnern der Pyrenäen eine abgeschwächte Lepraform beschrieben, welche durch Panaritien auf den Fingerspitzen der Hände weissliche Verfärbung der Haut, Hypertrophie und Deformation der Nägel, Muskelatrophien u. s. w. charakterisirt war.



Im Jahre 1895 hat Prus eine sehr ausführliche Beschreibung einer Kranken aus Zborow (Galizien) veröffentlicht: Die Krankheit hat mit einer progredienten Schwäche der Muskeln des rechten Armes, heftigen Schmerzen, Ulcerationen an den unteren Extremitäten und Bildung wenig schmerzhafter Panaritien auf den Fingern beider Hände begonnen, später ging die Sensibilität in den Fingern verloren, es sind Brennen und Schmerzen in den oberen Extremitäten und im Rücken aufgetreten und zuletzt Atrophie der ersten Phalange des kleinen und 4. Fingers des linken Fusses, progrediente Deformation der Finger, Steifheit mancher Interphalangealgelenke, weisse Flecke auf der Handhaut, Atrophie der Nägel und vieler Muskeln vorwiegend der Fingerextensoren und Armmuskeln mit partieller Entartungsreaction, Dissociation der Sensibilität an den Händen und Armen, vasomotorische Störungen an den unteren Extremitäten, Schwäche der Musculatur der unteren Extremitäten, Erschwerung des Ganges, Abschwächung der Sehnenreflexe der oberen Extremitäten und Abschwächung der Hautreflexe. Bei der Färbung des Blutes nach der Methode von Rihle fand der Untersucher zahlreiche Leprabacillen.

Auf Grund der erwähnten Thatsachen hat sich eine übertriebene Anschauung gebildet, als ob alle Fälle von Morvan'scher Krankheit und Syringomyelie nur eine Abart der leprösen Infection darstellten. — Als der radicalste Vertreter dieser Anschauung ist Zambacco zu betrachten, welcher alle organischen Veränderungen des Rückenmarks bei der Morvan'schen Krankheit, u. A. auch die Höhlen, für zufällig hält. Andere Autoren schliessen nicht die Augen vor diesen Veränderungen, aber sehen in ihnen die Wirkung der Hansen'schen Bacillen. Prus sucht sogar den Entstehungsmechanismus dieser Höhlenbildung auf dem Boden der leprösen Infection zu erklären und stützt sich dabei auf die Untersuchungen des italienischen Forschers Tadeschi. Es ist bekannt, dass es trotz zahlreicher Bemühungen bis jetzt nicht gelungen war, experimentell die Lepra auf Thiere zu übertragen; Tadeschi hat aber durch Impfung kleinster Partikel von Lepraknoten unter die Rückenmarkshaut bei Affen unzweifelhafte lepröse Veränderungen des Rückenmarkes hervorgerufen. 8 Tage nach der Impfung ging der Affe zu Grunde, und das Rückenmark war auf einer Strecke von 10 cm von einer rothgelben Masse von mässiger Consistenz und einer trüben weissgelben Flüssigkeit umgeben. Die Masse setzte sich aus weissen Blutkörperchen, epithelioiden Zellen und einer grossen Zahl von Leprabacillen zusammen. Die Hirnhäute waren hyperämisch und in der Ventrikelflüssigkeit, unter der Arachnoidea und im Rückenmarksexsudat waren zahlreiche Leprabacillen vorhanden. Im Nervengewebe waren kleine nekrotische Herde sichtbar, die Nerven und Ganglienzellen waren geschwollen, ausserdem war eine kleinzellige Infiltration längs der Gefässe und aus epithelioiden Zellen zusammengesetzte Herde, die den Charakter der Lepraknötchen trugen, sichtbar. Bei Kaninchen und Meerschweinchen rief die Impfung eine



Entzündung des Gehirns, Rückenmarks und ihrer Häute hervor. Wir ersehen daraus, dass die Leprabacillen in den Nervencentren und dem Liquor cerebro-spinalis viel bessere Entwickelungsbedingungen finden, als wenn sie unter die Haut, in die vordere Augenkammer, die Bauchhöhle oder ins Blut eingespritzt werden. Daraus zieht Prus den voreiligen Schluss, dass die Leprabacillen, welche durch die längs der Nerven liegenden Lymphgefässe in das Rückenmark eingedrungen sind, dort eine Neurogliawucherung mit folgendem Zerfalle — Erscheinungen, welche für die Syringomyelie charakteristisch sind — hervorrufen. Die anatomisch-pathologischen Untersuchungen sprechen eher gegen diese Annahme: in der Mehrzahl der nach dieser Richtung untersuchten Leprafälle waren gar keine makroskopischen Veränderungen im Rückenmark sichtbar (Hansen, Looft, Daniellsen-Bleck, Lie, Stweh) oder solche, welche mit der Neurogliawucherung nichts Gemeinsames hatten (Tschirieff, Benitti-Hernando, Babes, Sudakiewitsch, Chasiottis u. A.). Was bakteriologische Untersuchungen des Nervensystems betrifft, so hat man die Hansen'schen Bacillen im Rückenmark sehr selten gefunden (Babes, Chasiottis, Sudakiewitsch), obwohl ihr Vorhandensein in den peripheren Nerven nicht zu Seltenheiten gehört.

Ich bemerke hier, dass so ernste Forscher wie Marestang, Schultze, Hoffmann, kategorisch irgend welchen Zusammenhang zwischen der Syringomyelie resp. Morvan'scher Krankheit und Lepra verneinen. Indessen scheint die Wahrheit in der Mitte zwischen diesen entgegengesetzten Anschauungen zu liegen. Man hat hier das wichtige pathologische Gesetz unbeachtet gelassen, welches darin besteht, dass Vorgänge von verschiedenem pathologischen Charakter und sogar von verschiedener Localisation vielfach dieselben klinischen Resultate hervorrufen können. Es unterliegt heutzutage keinem Zweifel, dass die Nervenveränderungen bei der sogen. „Nervenlepra" klinisch die Morvan'sche Krankheit vortäuschen können. Es ist möglich, dass andere Nervenleiden von bis jetzt unbekannter Natur zu ganz demselben Symptomencomplex führen können, ohne irgendwelche Veränderungen des Rückenmarkes.

Wenn wir also die Lepra ausschliessen, so kann man jeden Fall von sogen. Morvan'scher Krankheit zur Syringomyelie rechnen. Dagegen muss in Gegenden, wo eine Lepraendemie herrscht, die Diagnose ernst erwogen werden. Ich führe hier nach Laehr einige werthvolle differentialdiagnostische Zeichen an, denn das negative Ergebniss der bakteriologischen Untersuchung kann nicht maassgebend sein:

1. Die Nervenlepra führt oft zur Genesung, offenbar ohne die secundären, durch die Nervenveränderungen hervorgerufenen Störungen im Organismus zu rechnen, während die Syringomyelie immer letal endet.

2. Bei der Lepra treten schon in frühen Stadien allgemeine Erscheinungen hervor: Kopfschmerzen, Gliederschmerzen, unbestimmte Parästhesien, neuralgische und rheumatische Schmerzen.



3. Bei der Lepra bilden leichte Temperaturerhöhungen eine häufige Erscheinung — bei der Syringomyelie gehören sie zu Ausnahmen (bei der Bildung von Panaritien).

4. Alle leprösen Erscheinungen haben eine ganz unregelmässige Localisation: auf dem Rücken, dem Gesichte, oft gleichzeitig auf den oberen und unteren Extremitäten. Bei der Syringomyelie treffen wir diese Mannigfaltigkeit der Localisation nicht: die Anfangserscheinungen treten nur auf den oberen Extremitäten auf, die unteren werden erst in vorgerückteren Stadien der Krankheit befallen; dasselbe gilt vom Gesicht.

5. Von trophischen Störungen ist für Lepra das Auftreten von Pigmentflecken auf dem Gesichte und Lidern — welche im Anfange hyperästhetisch, später anästhetisch sind — und von sui generis bläulich-röthlichen, netzförmigen Zeichnungen der Haut.

6. Bei der Lepra treffen wir oft schmerzhafte Gelenkschwellungen, welche später zu Deformitäten führen. Die Veränderungen der Gelenke bei Syringomyelie sind nicht schmerzhaft.

7. Die von Lepra befallenen Hautterritorien weisen schon in frühen Stadien eine verminderte Schweissabsonderung auf, während wir bei der Syringomyelie längere Zeit hindurch Hyperhidrosis beobachten.

8. Auffallende Ausbreitung von Atrophien neben ausgedehnten fibrillären Zuckungen spricht bestimmt zu Gunsten eines centralen Vorganges.

9. Lepra befällt immer die Hand- und Fussmuskeln; bei der Syringomyelie begegnen wir manchmal dem sogen. Schulter-Arm-Typus.

10. Die Atrophien fallen bei der Lepra immer in die anästhetische Gegend, bei der Syringomyelie trifft man manchmal gekreuzten Typus.

11. Die Gefühlsdissociation bildet kein diagnostisches Merkmal. Viel wichtiger ist die Localisation der Sensibilitätsstörungen; bei der Syringomyelie kommen sie in segmentärer Form vor, bei der Lepra in der Form von Plaques verschiedener Gestalt und Grösse.

12. Bei der Lepra findet man spindelförmige Auftreibung von Nerven (radialis, medianus) und Schmerzhaftigkeit bei Druck. Bei der Syringomyelie sind die Nerven gar nicht schmerzhaft.

13. Endlich sind für die Syringomyelie Blasen- und Rectalstörungen, spastische Erscheinungen in den unteren Extremitäten und Skoliose charakteristisch. Alle diese Symptome fehlen bei der Lepra.

Während des laufenden Jahres hatte ich Gelegenheit, das Rückenmark eines Kranken, welcher an Morvan'scher Krankheit verstorben war, mikroskopisch zu untersuchen. Ich verdanke dieses Rückenmark der Liebenswürdigkeit von Dr. K. Zielinski, auf dessen Abtheilung der Kranke gelegen hatte. Ich bemerke im voraus, dass der Status nervosus des Kranken, was erschöpfende Genauigkeit betrifft, viel zu wünschen übrig lässt, da der Kranke auf die Abtheilung in sehr schwerem Zustande, nicht bei vollem Bewusstsein angekommen ist und im Ganzen 3 Tage

gelegen hatte, die objective Untersuchung war sehr erschwert, und genaue anamnestische Daten zu bekommen, war fast unmöglich.

Anton Kolt., 59 Jahre alt. Vor zwei Jahren Eiterung an den Fingern beider Hände, leichtes Fieber, Ameisenlaufen in beiden oberen Extremitäten, seit einigen Monaten erschwerter Gang; seit einem Monat zu Bett. Im Krankenhause war er schon einige Male: wegen Schlag gegen die Brust, Husten u.s.w. Hustet seit langem; in der letzten Zeit Zunahme des Hustens und Athemnoth. Lebensbedingungen miserabel.

16. Februar 01. St. gravis. Halb bewusstlos. Allgemeine Abzehrung. Mittelgross, schlecht ernährt. Emphysematöser Brustkasten. Untere Lungengrenze erniedrigt. In der rechten Lungenspitze unbedeutende Dämpfung, resp. aspera, beinahe indeterminata; Giemen und nicht zahlreiches kleinblasiges Rasseln. In den unteren Theilen beider Lungen abgeschwächtes Athmen und kleinblasiges Rasseln.

Herzdämpfung bedeutend verkleinert. Herztöne dumpf und schwach. Arrhythmie. Kleiner, weicher Puls, 120 in 1 Minute.

Bauch eingefallen, nicht schmerzhaft. Leber und Milz nicht palpabel.

Auf allen Fingern beider Füsse beginnende Gangraena humida. Die Nagelphalangen und theilweise andere Phalangen von grau-schwarzer Farbe; die Epidermis ist stellenweise in Form von Bläschen, welche mit braun-schwarzer Flüssigkeit gefüllt sind, erhoben. Auf manchen Stellen sind die Blasen schon geplatzt und die Epidermis ist gerunzelt und macerirt.

Paraphimosis, an der Glans penis zahlreiche oberflächliche Ulcerationen.

In der Gegend des Kreuzbeines ist ein grosser Decubitus in Form eines Schmetterlings vorhanden. Auf der Innenfläche der oberen und unteren Extremitäten (auf der Beugeseite) sieht man zahlreiche Geschwüre von der Grösse eines Pfennigs bis zum Dreimarkstück, von unregelmässiger Form und scharfen Contouren. Der Boden der Geschwüre ist fast schwarz, stellenweise besteht er aus nekrotisirter Haut; auf anderen Stellen ist die Epidermis, wie wir bei den Fussfingern beschrieben haben, erhoben; diese Bläschen enthalten ebenfalls braun-röthliche Flüssigkeit. Ausserdem sind noch zwei kleine Geschwüre auf der Bauchhaut und grosse eiternde Geschwüre auf beiden Knieen vorhanden.

Auf beiden Händen findet man symmetrisch eine Zerstörung der letzten Phalangen des 2. und 3. Fingers, auf allen Fingern beider Hände, den fünften ausgenommen, Zerstörung der Nägel.

Muskelatrophie des Thenar und Hypothenar.

Die activen Bewegungen des rechten Armes sind erschwert (wegen veralteter Luxation der Schulter), in der linken erhalten. Die Muskelkraft ist herabgesetzt.

An den unteren Extremitäten ist eine Contractur in den Kniegelenken und Beugestellung der Hüftgelenke zu verzeichnen; die activen Bewegungen sind aufgehoben, die passiven sehr beschränkt.

Tast-, Schmerz- und Wärmegefühl ist abgeschwächt und auf vielen Stellen der oberen und unteren Extremitäten ganz aufgehoben. Eine Gefühlsdissociation konnte nirgends festgestellt werden.

Die Patellarreflexe und Reflex vom Tendo Achillis auf beiden Seiten gesteigert, aber auf der rechten Seite viel lebhafter als auf der linken. Hautreflex normal.

Die Hirnnerven weisen keine deutlichen Veränderungen auf. Die Pupillen sind gleich, Reaction auf Licht andauernd, auf Accommodation gut. Die Bewegungen des Augapfels erhalten.

Bulbäre Symptome fehlen. Incontinentia et retentio urinae et alvi. Eingehendere Untersuchung ist wegen des schweren Zustandes des Kranken unmöglich.

17. Februar 01. St. gravis. Athemnoth und Husten stärker. Puls 128. Temperatur 38,2: Respiration 39. Geschwüre und Decubitus unverändert; stellenweise sickert von den Borken der nekrotischen Haut Eiter.

18. Februar 01. Tod unter Erscheinungen zunehmender Athemnoth und Herzschwäche. So typische Symptome, wie Panaritien auf den Handfingern, Muskelatrophien, Sensibilitätsstörungen, welche alle Gefühlsqualitäten befallen, aber ohne Gefühlsdissociation, Deformationen der Finger, Nägel und andere auffallende trophische Störungen erlauben in diesem Falle die Morvan'sche Krankheit zu diagnosticiren.

Die am 18. Februar 01 ausgeführte Section hat ausser Emphysem mit Hypostase in den unteren Lungenabschnitten und Oedem einen alten tuberculösen Herd in der rechten Lungenspitze, in den inneren Organen die für die Arteriosklerose charakteristischen Veränderungen, namentlich kleines Herz, kleine Nieren, Lebercirrhose geringen Grades und Vorhandensein von Höhlen im Rückenmarke ergeben.

Im Gehirn und Bulbus waren keine makroskopischen Veränderungen vorhanden.

Zur Untersuchung wurde ein Theil des Rückenmarkes von dem 4. Halssegmente bis zu den mittleren Sacralsegmenten genommen. Nach der Fixation des Rückenmarkes in Müller'scher Flüssigkeit und Alkohol und Einbettung in Celloidin wurde es nach verschiedenen Methoden gefärbt.

Nach der Methode von Weigert (Modification von Wolters) gefärbte Schnitte. V. und VI. Halssegment (Intumescentia cervicalis) (Fig. I). Auf diesen Schnitten sehen wir eine beträchtliche Deformation der grauen Substanz. Gut erhalten ist nur das rechte Vorderhorn. Auf der linken Seite ist dagegen das Vorderhorn bedeutend verkleinert und deformirt; es stellt sich als ein unregelmässiges Oval mit einer kleinen Spitze, welche nach vorn und innen gerichtet ist, dar. Das Hinterhorn sehen wir nur auf einer Seite, und das in sehr deformirter Gestalt.

Auf diesen Schnitten sehen wir ebenfalls eine Spalte, welche nach hinten vom centralen Canal gelegen ist (Fig. Ia). Sie stellt eine Längsfurche, welche unter geradem Winkel zum Sulcus anterior gelegen ist, dar. Diese Spalte nimmt den Platz ein, welcher der Commissura grisea, dem linken Hinterhorn und der Mittelzone entspricht. In dem linken Hinterhorn gelangt sie nicht bis zur Peripherie. Beinahe in ihrer Mitte stellt die Spalte eine sanduhrförmige Verjüngung dar, welche durch einen in ihr Lumen eindringenden und aus der vorderen Wand stammenden Ausläufer, welcher schräg und der hinteren Wand beinahe parallel verläuft, gebildet ist (Fig. Ic). Der äussere Abschnitt dieser Spalte, welche schräg nach unten und aussen verläuft, zieht sich in einen sehr schmalen Theil, welcher nicht bis zur Peripherie der Schnittfläche gelangt, aus.

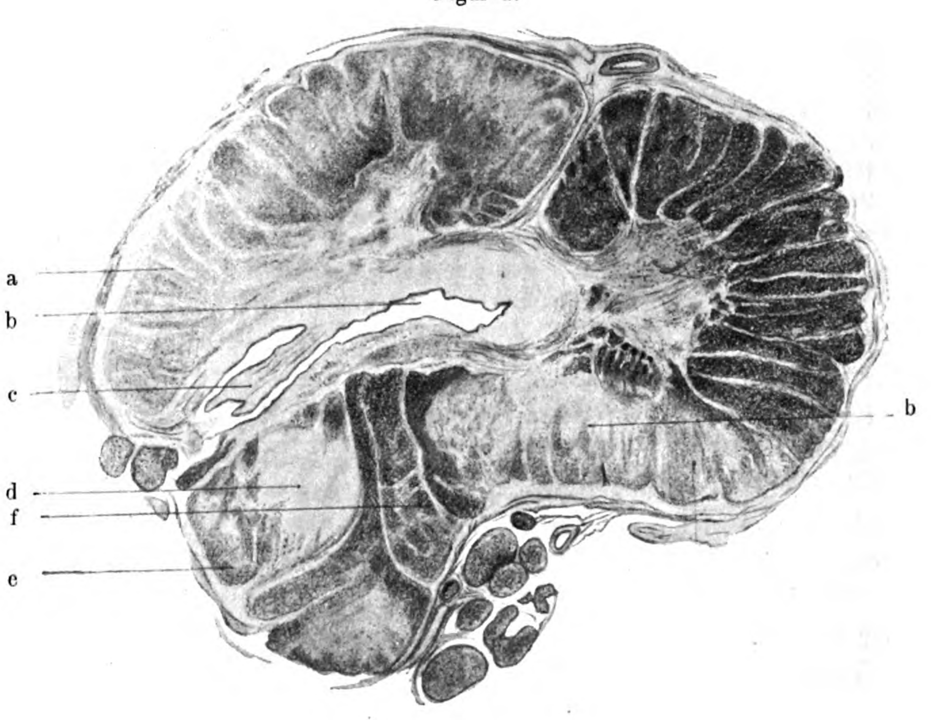
Die ganze Spalte ist von einer dicken Schicht ungefärbten Gewebes, welches sich als eine glänzende homogene Masse darstellt, umgeben.

In der Umgebung der Spalte finden wir folgende Veränderungen der weissen Rückenmarksubstanz: Die Vorderstränge sind erhalten; in den Seitensträngen ist der vordere Theil ebenfalls nicht verändert, und im hinteren Theile (in der Gegend der seitlichen Pyramidenbahn und der Kleinhirnbahn) finden wir eine auffallende Rarefaction des Gewebes in jener Form, welche man gewöhnlich bei secundären Degenerationen trifft. Von der Dorsalseite liegt das die Spalte umgebende Gliagewebe unmittelbar der degenerirten weissen Substanz der Hinterstränge an; wir

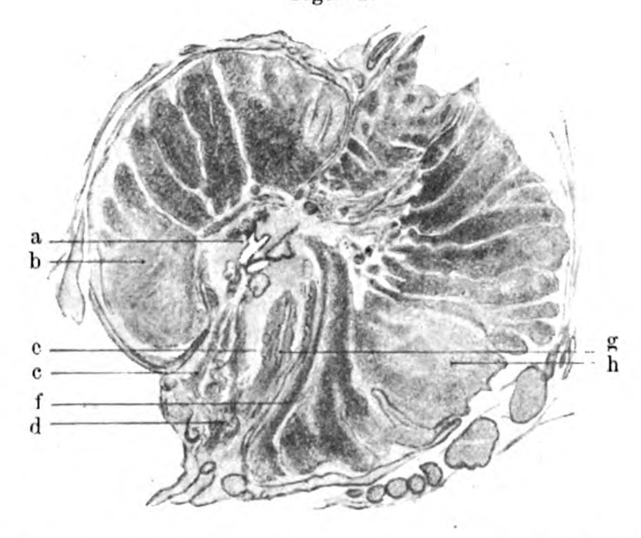


finden hier einen fast vollständigen Schwund des Burdach'schen Stranges, von dem nur der hintere äussere Abschnitt (Fig. I), welcher der Peripherie des Rückenmarks und dem normal gebliebenen Goll'schen Strange

Figur 1.



Figur 2.



anliegt, erhalten blieb. Dieser Schwund ist durch eine Proliferation des Gliagewebes verursacht, welches in Form eines rundlichen, ganz hellen Keiles hier den Platz des Burdach'schen Stranges eingenommen hat (Fig. Ie).



Fig. 6.

Fig. 7.



E. Laue, Lith. Inst. Berlin.

Der Hinterstrang ist auf der rechten Seite (Fig. If) ganz gut erhalten. Die vorderen und hinteren Wurzeln sind normal. Die Häute weisen keine auffallenden Veränderungen auf.

In der Vorderwand der Spalten sehen wir an einigen Stellen dunkel gefärbte Conglomerate, die sich als Blutkörperchen mit ziemlich gut erhaltenen Contouren darstellen; man muss sie als Ueberreste einer Blutung betrachten. An anderen Stellen sieht man Schollen aus Blutfarbstoff.

VII. Halssegment. Die Veränderungen sind mehr oder minder dieselben wie auf obigen Präparaten.

VIII. Halssegment. Die Asymmetrie der Schnittfläche ist noch mehr ausgesprochen als auf den oben angeführten Höhen. Die vordere Furche, welche hier parallel der Achse beider Vorderhörner verläuft, theilt die Schnittfläche in zwei ungleiche Theile. Die vorderen Theile des Schnittes sind mehr oder minder gleich, dagegen sind die mittleren und hinteren auf der linken Seite zweimal grösser als auf der rechten.

Dafür blieb hier die graue Substanz besser verschont; das rechte Vorderhorn ist ganz gut erhalten und im linken Vorderhorne ist nur die Basis zerstört. Das rechte Hinterhorn ist erhalten; dagegen ist das ganze linke Hinterhorn und der Rest der grauen Substanz, das erwähnte Vorderhorn ausgeschlossen, durch ein farbloses Gliagewebe, in dessen Mitte wir eine grosse Spalte sehen, eingenommen. Diese Spalte hat eine sehr unregelmässige Form; hier verläuft sie ebenfalls unter geradem Winkel zur vorderen Furche des Rückenmarkes und setzt sich aus zwei Abschnitten zusammen: einem rechten weiteren und einem linken sehr schmalen. Diese Spalte beginnt in der Gegend der grauen Commissur hinten vom centralen Canal, verläuft schräg nach hinten und aussen und hat die Form eines zerknitterten Sackes mit zahlreichen Windungen und sich schlängelnden Buchten, welche in das Gliagewebe eindringen. Hier muss bemerkt werden, dass es mir nirgends gelungen war, einen unmittelbaren Zusammenhang zwischen dem centralen Canal und der Wand der Spalte festzustellen; überall verlaufen zwischen dieser Wand und dem Canale spärliche Markfasern.

Schon bei der Betrachtung des Präparates mit unbewaffnetem Auge bemerkt man auf der linken Seite ein steriles durchsichtiges Oval. — Dieses Oval, welches im Bereiche des linken Hinterhornes liegt, vereinigt sich unter geradem Winkel mit der die Spalte umgebenden Gliamasse.

Schon bei schwacher Vergrösserung kann man auf dieser Höhe ausgesprochene Degeneration bemerken, welche hier viel stärker die linke Seite angegriffen hat. — Wir finden hier in den Seitensträngen eine beträchtliche Rarefaction der seitlichen Pyramiden und des centralen Abschnittes der Kleinhirnbahn. Die Hinterstränge sind auf der rechten Seite fast intact, sie sind nur durch die Gliamasse wie zur Seite geschoben — nur im ventralen Hinterstrangfeld weisen sie geringfügige Degeneration auf.



Das oben erwähnte helle ovale Feld liegt von vorne unmittelbar der die Spalte umgebenden Gliamasse an. Nur an einer Stelle in seinem äusseren Theile wird es von dieser durch einen schmalen aus Markfasern bestehenden Saum der weissen Substanz, welcher parallel zur Längsaxe der Spalte selbst verläuft, abgegrenzt.

Dieser Saum scheint mit dem erhaltenen äusseren Abschnitte des linken Burdach'schen Stranges, welcher in Form eines schmalen concaven Biscuit der degenerirten Pyramidenbahn anliegt, zusammenzuhängen. Von hinten liegt dieses ovale Feld nicht unmittelbar der Pia mater an, sondern ist von dieser durch einen ziemlich dicken, in der Mitte verjüngten Saum des erhaltenen Hinterstranges getrennt. Ein bedeutender Theil des linken Goll'schen Stranges ist ebenfalls degenerirt; der zurückgebliebene Theil zusammen mit dem Goll'schen Strange der rechten Seite grenzen das ovale Gliafeld von innen in Form eines unregelmässigen Halbmondes ab.

Es ist zu bemerken, dass man sogar in dem vollständig degenerirten Burdach'schen Strange bei stärkster Vergrösserung (Zeiss: ocul 2. D.) auf dem ganzen Gesichtsfelde zerstreute quer durchschnittene Markfasern auffinden kann. Dasselbe lässt sich von dem die Spalte umgebenden Gliagewebe sagen.

II. Brustsegment (Fig. 2). Die Schnittfläche des Rückenmarkes ist ziemlich rund, nur auf der linken Seite in der Richtung von vorne nach hinten etwas abgeplattet.

Diese Abplattung betrifft hauptsächlich den linken Vorderstrang, dessen Winkel mehr oder minder der Grenze zwischen dem mittleren und seitlichen Drittel des rechten Vorderstranges entspricht. Die rechte Hälfte der grauen Substanz, die rechte graue Commissur mitgerechnet, ist ganz regelmässig gruppirt. Dagegen ist die ganze linke Hälfte der grauen Substanz — einen schmalen Saum, welcher wahrscheinlich der basis cornu anterioris angehört, ausgeschlossen — durch das Gliagewebe vollständig zerstört.

In der rechten Hälfte der weissen Substanz finden wir eine Rarefaction des Myelingewebes im Bereiche der seitlichen Pyramidenbahn, der Kleinhirnbahn und in dem anliegenden Theile des Gowers'schen Stranges (Fig. 2 h). Ausserdem sieht man hier eine Degeneration des vorderen Theiles des rechten Hinterstranges. Man bemerkt auf der rechten Seite eine bedeutende Rarefaction der Gegend der Kleinhirnbahn und eine weniger beträchtliche Degeneration der seitlichen Pyramidenbahn. Mit Ausnahme sehr schmaler Streifen (Fig. 2 c, d, f), welche die eiförmige Gliamasse umgeben, ist der ganze linke Hinterstrang atrophirt.

Bei schwacher Vergrösserung sieht man, dass die erwähnte ovale durchsichtige Masse (Fig. 2 e) mit dem centralen Kanal gar nicht zusammenhängt und dass sie ausschliesslich in der linken Hälfte des



Rückenmarkes gelegen ist. Hier nimmt sie die ganze graue Substanz, mit Ausnahme von sehr unbedeutenden Ueberresten des Vorderhornes, fast den ganzen Burdach'schen Strang und den diesem anliegenden Theil des Goll'schen Stranges ein. Der übriggebliebene Theil des Goll'schen Stranges ist durch die Gliamasse verdrängt worden und bildet mit dem fast intacten rechten Hinterstrange eine compacte, gut gefärbte Masse von Markfasern, welche die Gliamasse von aussen in Form einer nach vorne sich verengenden Flasche umgeben. Nach vorne reicht die Gliamasse bis zu der Commissura posterior und zu der Basis der Ueberreste des Vorderhornes hin.

Hier sehen wir also, dass diese ihre Grenze von dem centralen Kanal durch einen schmalen Streifen grauer Substanz getrennt ist. Die linke Grenze der Gliamasse liegt unmittelbar der weissen Substanz des Seitenstranges an. Die hintere Grenze reicht nur an einer Stelle unmittelbar bis zur Pia mater, auf der übrigen Strecke ist sie von der Peripherie des Rückenmarkes durch einen sehr schmalen Saum des erhaltenen Burdach'schen Stranges, welcher an zwei Stellen ziemlich grosse Ausläufer in die Gliamasse hineinsendet, getrennt (Fig II c, d). An zwei Stellen finden wir die Markfasernschicht, welche die Gliamasse von der Peripherie des Rückenmarkes resp. von der Pia mater trennen würde, nicht vor. Diese beiden Stellen bilden die äussersten Punkte der hinteren Grenze der Gliamasse.

Die Gliamasse stellt sich auf diesen Schnitten als ein homogenes, hellbraun gefärbtes Gewebe dar, in welchem zwei Spalten sichtbar sind: eine von diesen Spalten (Fig. II a) sehen wir auf der Höhe des centralen Kanales und die zweite (Fig. II g) verläuft in dem hinteren Theile der Gliamasse und entspricht dem äusseren Theile des Burdach'schen Stranges. Es ist zu bemerken, dass nicht nur an der Peripherie der Gliamasse spärliche, wie abgebrochene Markfasern sich befinden, dass man auch vereinzelte Markfasern in ihren tiefsten Theilen auffinden kann.

Ich will speciell hervorheben, dass die Fasern der Commissura posterior nicht auf einmal abbrechen, nachdem sie an die Gliamasse gelangt sind, sondern dass sie noch eine Strecke weit in dieser verlaufen.

Was die Veränderungen an anderen Stellen des Querschnitts betrifft, so habe ich schon oben verzeichnet, dass in beiden Seitensträngen Degenerationen vorhanden sind, welche auf der rechten Seite mehr ausgesprochen sind, als auf der linken. Auf der rechten Seite (Fig. II h) nehmen sie die Gegend der seitlichen Pyramidenbahn und ausserdem die Gegend der Kleinhirnbahn ein. In der Gegend des Gowers'schen Stranges sehen wir ebenfalls Degenerationserscheinungen. Auf der linken Seite (Fig. II b) umfasst der Degenerationsprocess besonders den mittleren Theil der Randzone und dringt ebenfalls in die Gegend der seitlichen Pyramidenbahn ein, aber er zerstört diese nicht so stark wie auf der rechten Seite. Im Allgemeinen hat dieser Degenerationsherd die Form



eines Dreiecks, dessen breite Basis an der Peripherie gelegen ist und die Spitze in der Richtung zu der grauen Substanz eindringt; dagegen hat der Degenerationsherd auf der rechten Seite rundliche Gestalt, welche für die Degeneration der Pyramidenbahn charakteristisch ist. Die Degeneration selbst trägt den Charakter secundärer Degenerationen ohne irgend welche entzündliche Erscheinungen, d. h. wir sehen an entsprechenden Stellen einen Schwund der Markfasern und an ihrer Stelle wuchert das Gliagewebe.

Die Gefässe sind dicht mit Blut gefüllt, stellen aber keine sichtbaren entzündlichen Erscheinungen dar. Ausserdem bemerkt man im ventralen Hinterstrangsfeld einen Degenerationsherd, welcher eine ähnliche Form hat, wie der oben beschriebene.

IV. Dorsalsegment. Wenn wir die Schnittoberfläche mit den oben beschriebenen Schnitten vergleichen werden, so wird sich ergeben, dass ihre Gestalt sich verändert. Sie ist nicht regelmässig rund, sondern in der Richtung von vorne nach hinten ausgezogen, so dass der perpendiculäre Durchmesser fast dreimal den horizontalen übertrifft, während wir auf der früher beschriebenen Höhe ein entgegengesetztes Verhältniss vorfanden.

Ich bemerke, dass man auf dieser Höhe weder bei kleiner noch bei grosser Vergrösserung eine Spalte auffinden kann.

Die Clark'schen Säulen sind auf der rechten Seite erhalten, das rechte Hinterhorn ist ebenfalls erhalten, aber sehr deformirt. Ausserdem ist aus der grauen Substanz nur das rechte Vorderhorn und Commissura posterior erhalten geblieben.

Die Gliaproliferation nimmt hier die linke Hälfte der Schnittfläche ein und stellt sich als ein hellbraunes Feld, welches bei der hinteren Commissur beginnt und fast zur Peripherie des Brusttheiles des Rückenmarkes reicht, dar. Durch einen schmalen Streifen weisser Substanz, welcher in S-förmiger Linie von der Commissura grisea zu den an der Peripherie zurückgebliebenen Ueberresten des linken Seitenstranges verläuft, wird dieses Feld in zwei Theile eingetheilt: einen hinteren grösseren und vorderen kleineren. Der vordere Theil verläuft parallel zu den Contouren der Peripherie der linken Rückenmarkshälfte: wir können in ihm einen mittleren Abschnitt und zwei Schenkel, einen ventralen und dorsalen, unterscheiden. Der ventrale Schenkel ist von aussen durch einen erhaltenen Theil der Kleinhirn- und Gowers'schen Stränge und von innen durch den erwähnten, aus Markfasern der weissen Substanz gebildeten Streifen abgegrenzt und sein vorderes Ende entspricht mehr oder minder der Stelle des zerstörten Vorderhornes. Der erweiterte Mitteltheil liegt unmittelbar der Peripherie an, und der dorsale Schenkel geht, bevor er zur Peripherie gelangt, allmählig in die erhaltenen Ueberreste der linken Seitenstränge über. Der hintere Theil des Gliafeldes ist bedeutend grösser und stellt sich als ein dreieckiger Keil dar, dessen

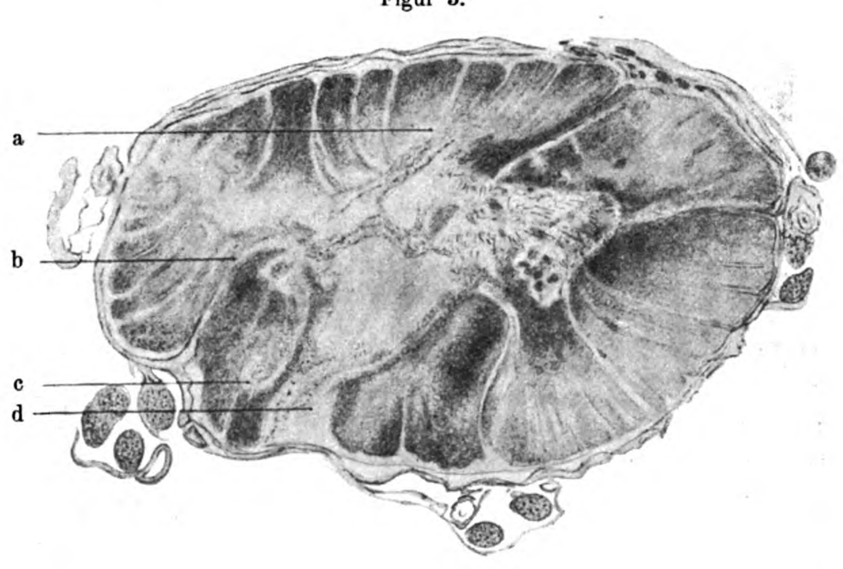


breite Basis nach der rechten Seite des Rückenmarkes gerichtet ist. Auf der dorsalen Seite ist dieser Keil nur an einer Stelle von der Peripherie durch einen zungenförmigen Abschnitt der weissen Substanz der Hinterstränge getrennt.

Diese Gliamasse hat das ganze Hinterhorn und den anliegenden Theil des Burdach'schen Stranges eingenommen und den übrigen Theil des linken Hinterstranges nach rechts abgedrängt. Der vordere Theil dieser Masse füllt das Vorderhorn, welches dabei eine äussere Form erhalten hat, aus und geht durch die Mittelzone unmittelbar in den Seitenstrang über. Der letzte stellt in seinem mittleren hinteren Theile ein entfärbtes Feld dar, in dem man ein kleines Inselchen von Markfasern auffinden kann.

Auf der rechten Seite finden wir in den Seitensträngen dieselben Veränderungen vor, welche auf Schnitten aus höher gelegenen Theilen sichtbar waren.

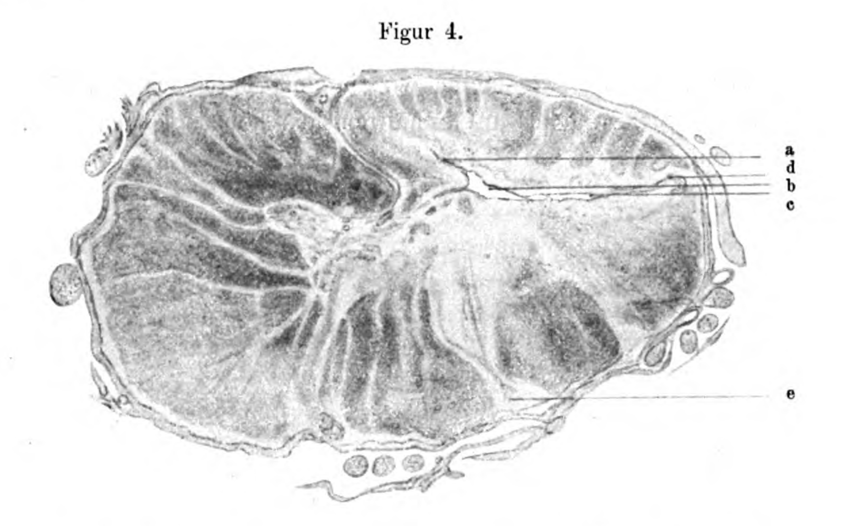
Figur 3.



VI. Dorsalsegment (Fig. 3). Auf dieser Höhe weist das Gliagewebe eine ähnliche Topographie auf, wie wir sie auf früheren Schnitten kennen gelernt haben. Ich hebe nur folgende Veränderungen hervor: 1) der nach hinten von dem centralen Kanale gelegene Theil des Gliagewebes hat die Gestalt eines deutlichen Keiles, dessen abgestumpfte Spitze (Fig. III d) bis zur Pia mater reicht; 2) das in das Gliagewebe eingezogene Vorderhorn (Fig. III a) weist keine deutlichen Contouren mehr auf; 3) das linke Hinterhorn (Fig. III b) ist in seinem hinteren Theile erhalten, der äussere hintere Theil des linken Hinterstranges (Fig. III c) ist ebenfalls auf einer grossen Strecke erhalten; 4) die linke Hälfte des Rückenmarkes ist im Allgemeinen viel dünner als die rechte; 5) auf dieser Höhe ist keine Spalte sichtbar.

VII. Dorsalsegment (Fig. 4). Die Topographie der Gliamasse ist mehr oder minder dieselbe. Es muss nur erwähnt werden, dass 1) diese Masse an zwei Stellen der Pia mater unmittelbar anliegt, namentlich in der Gegend des linken Hinterstranges (Fig. 4 e) und in der Gegend des linken Seitenstranges (Fig. 4 a); 2) aus dem linken Vorderhorne Ausläufer stammen (Fig. 4 a, e), welche in das umgebende Gewebe des Vorder-Seitenstranges eindringen; 3) auf der Höhe des centralen Kanales sich eine schmale dreieckige Spalte bildet (Fig. 4 b), deren zwei Winkel in korkenzieherartige bräunliche Züge (mit Gefässen) übergehen.

Figur 4.



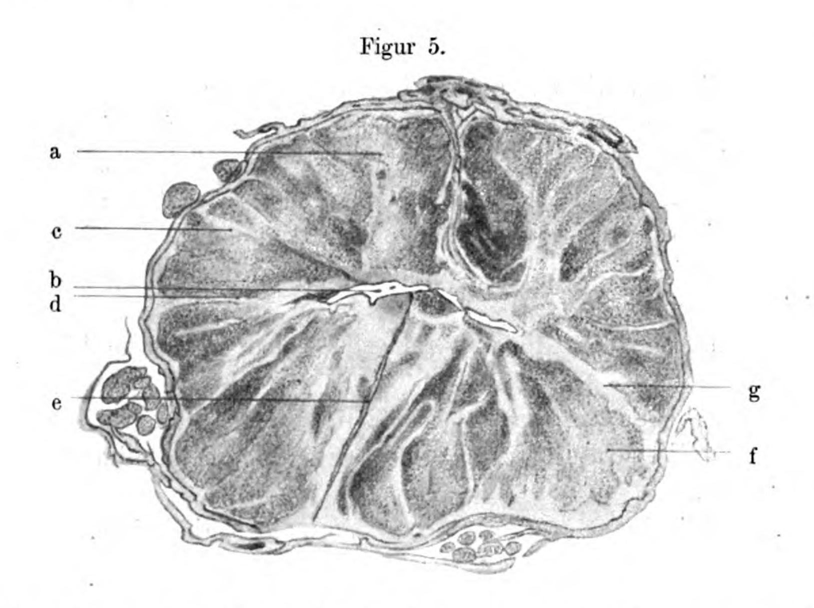
IX. Dorsales Segment. Die Gliamasse wird noch mächtiger und ihre Form erinnert an den griechischen Buchstaben Omega. Sie nimmt auf der linken Seite das linke Vorderhorn, die Mittelzone und die Basis des Hinterhornes, die Comissura grisea mitgerechnet, ein und auf der rechten Seite die dem Centralcanal anliegende Gegend. Die Gliamasse trennt hier ebenfalls den linken Hinterstrang in zwei Theile, indem sie zwischen dieselben in Form eines Keiles eindringt, dessen scharfe Kante bis zur Pia mater reicht. In seinem vorderen Theile nimmt die Gliamasse nicht nur das Vorderhorn ein, sondern zerstört die dieses Horn umgebende weisse Substanz derart, dass von dieser nur ein schmaler Saum aus rareficirten Markfasern längs dem Sulcus longitudinalis anterior und die peripherische Zone des Vorder-Seitenstranges übrig bleibt.

Ausserdem beobachten wir auf beiden Seiten eine Degeneration in den mittleren und hinteren Theilen der Seitenstränge. Auf der linken Seite ist diese Degeneration stärker ausgesprochen als auf der rechten und der degenerirte Bezirk communicirt in seinem vorderen Theile mit der Hauptmasse des Gliagewebes. In der Mitte dieser Gliamasse ist eine grosse Spalte gelegen, deren Form an die Contouren einer geographischen Mappe erinnert; dabei zieht sich eine Bucht dieser Spalte

in einen Canal, welcher ventral vom Canalis centralis zur Basis des rechten Vorderhornes verläuft, aus. Ausser dieser Hauptspalte finden wir in der Gegend des linken Vorderhornes noch eine kleine, schmale Spalte, welche von der ersten durch einen Streifen aus Gliagewebe getrennt ist, vor.

XI. Dorsales Segment (Fig. 5). In dieser Gegend hat die Gliamasse die Form eines Keiles, dessen Basis dem centralen Canal entspricht und dessen Spitze in den linken Hinterstrang eindringt und sich bis zur Pia mater erstreckt. Zwei Winkel der Grundlinie dieses Keiles gehen auf beiden Seiten durch die Basis cornuum anteriorum durch und lassen helle Züge aus, welche quer den Mitteltheil der Seitenstränge auf beiden Seiten durchkreuzen und sich bis an die Peripherie erstrecken (Fig. V d, g). In diesen Zügen sieht man lange, korkenzieherartige braune Streifen, welche längs der Grundlinie des Keiles bis zu der nach

Figur 5.



von dem Centralcanal liegenden Spalte ziehen (Fig. V b); es macht so einen Eindruck, wie wenn Flüsse in die See sich ergössen. Ausserdem sehen wir in der Mitte und längs dem Keile einen braunen Streifen, welcher seine Höhe darstellt (Fig. V c). Dieser Streifen beginnt an der Peripherie und verläuft bis zur Spalte. Die Vorderhörner (ihre Basis ausgenommen) sind erhalten; ebenfalls sind die Hinterhörner mit Ausnahme ihrer Basis erhalten. Die Comissura posterior ist in den gliomatösen Process hineingezogen, obwohl wir in ihrer Gegend, speciell auf der rechten Seite, wenige quer verlaufende Markfasern vorfinden.

Was die weisse Substanz betrifft, so weist diese eine Rarefaction in der Gegend des linken Vorderhorns auf (Fig. V a). Ausserdem finden wir Rarefaction im mittel-hinteren Theile beider Seitenstränge. Die hinteren und zum Theile auch die vorderen Wurzeln besitzen nur wenige

gut gefärbte Markfasern. Die Spalte ist auf dieser Höhe schmal und kurz und ihre Localisation entspricht der normalen Lage der zerstörten linken Hälfte Comissurae posterioris. Um diese Spalte herum beobachtet man die Wucherung eines farblosen Gewebes, in dem noch hie und da einzelne Nervenfasern erhalten blieben. Die äussersten Punkte der Ausbreitung dieses Gewebes reichen fast bis an die Peripherie.

XII. Dorsales Segment weist beim Vergleiche mit den vorigen Schnitten keine auffallenden Veränderungen auf.

I. Lumbales Segment. Die Schnittfläche bewahrt mehr oder minder die normale Gestalt. Die vordere Furche liegt ebenfalls an normaler Stelle, dort aber, wo sie zur Comissura anterior gelangt, biegt sie hufeisenförmig um. Was die graue Substanz betrifft, so sind hier beide Vorder- und Hinterhörner völlig normal.

In der weissen Substanz finden wir auch hier noch eine gleichmässige Degeneration der seitlichen Pyramidenstränge. Die Degeneration beider Hinterstränge ist auch hier sichtbar, sie nimmt aber keine so grosse Strecke ein wie auf den vorigen Schnitten, nur ein kleines, nach unten ausgezogenes Oval, welches nicht bis zur Peripherie selbst hinreicht, und von dieser durch einen Saum weisser Substanz der Hinterstränge getrennt ist. Dieses Oval beginnt nicht gleich bei der Comissura posterior, wie es auf früheren Höhen vorgekommen ist, sondern ist von dieser durch einen Saum weisser Substanz, welche ihn von allen Seiten umgiebt, getrennt.

In dem Keile der Gliasubstanz selbst sind zahlreiche Blutaustritte vorhanden.

II. Lumbales Segment. Rarefaction in den Seitensträngen.

III. und IV. Lumbales Segment. Geringfügige Rarefaction der Seitenstränge.

V. Lumbales Segment. Ganz normale Verhältnisse.

Nach der Methode von Marchi gefärbte Schnitte.

Auf den nach dieser Methode gefärbten Schnitten aus allen Rückenmarksabschnitten hat man nirgends schwarze Schollen, welche für frische Degeneration der Markfasern charakterisirt sind, gefunden. Man hat ebenfalls nirgends körnige Zellen gefunden.

Nach der Methode von Nissl gefärbte Schnitte.

V. Halssegment. Auf dieser Höhe ist die Configuration der weissen Substanz insofern erhalten, als man leicht die Vorderhörner, deren Gestalt aber sehr verändert ist, unterscheiden kann (siehe Schnitte, welche nach der Weigert'schen Methode gefärbt sind).

Wir finden hier nur zwei gut charakterisirte Zellengruppen, nämlich: 1. sog. vordere innere Gruppe und 2. äussere Gruppe. Auf manchen Schnitten besteht die letzte Gruppe nur aus spärlichen Zellen

der Vorderhörner, dagegen tritt hier die Gruppe von Zellen des Seitenhornes auf.

Was die zwei ersten Gruppen betrifft, so bestehen sie aus typischen motorischen Zellen, in denen man eine normale Structur erkennt, nämlich: gut erhaltene Nissl'sche Körperchen, regelmässig auf entsprechender Stelle gelegener Kern mit Kernkörperchen und in manchen Zellen gelbes Pigment. Es muss nur hervorgehoben werden, dass die Zahl der protoplasmatischen Fortsätze in diesen Zellen verkleinert erscheint. Was die Zellen des Seitenhorns betrifft, so erscheinen diese als bedeutend kleinere spindelförmige, rundliche oder dreieckige Gebilde mit 2 oder 3 protoplasmatischen Fortsätzen. Die Nissl'schen Körperchen treten in manchen Zellen deutlich hervor und in der überwiegenden Zahl der Zellen treffen wir diese Körperchen fast ausschliesslich in den peripherischen Theilen der Zellen, während die mittleren Theile eine blasse, gleichmässige Färbung aufweisen. Hier beobachten wir ebenfalls eine grössere oder geringere Menge gelben Pigmentes. Der Kern mit dem Kernkörperchen liegt in diesen Zellen in der Mitte, oft aber excentrisch.

Ausser diesen Zellengruppen sieht man im Vorderhorn unregelmässig zerstreute kleinere Nervenzellen. Auf dieser Höhe finden wir keine ausgesprochenen Hinterhörner vor, aber man kann an entsprechenden Stellen ausser zahlreichen Neurogliakernen noch kleine Nervenzellen auffinden.

IV. Dorsales Segment. Eine bedeutende Deformation der grauen Substanz — man unterscheidet zwar das wenig ausgesprochene Vorderhorn und das noch weniger ausgesprochene Hinterhorn, aber ihre Gestalt ist wesentlich defigurirt.

Auf dieser Höhe bemerken wir im Vorderhorn eine deutlich hervortretende Zellengruppe, die Gruppe des Vorderhorns. In diesen Zellen kann man gewisse Veränderungen wahrnehmen, welche sich mehr auf die äussere Form der Zellen als auf ihre innere Structur beziehen. Wir treffen hier grosse Zellen von verschiedener Gestalt: ovale, vieleckige, pyramidale und dreieckige. Die Zahl der protoplasmatischen Fortsätze ist in diesen Zellen deutlich verkleinert, in der Regel sehen wir ihrer zwei oder drei. Ein grosser runder Kern nimmt in diesen Zellen gewöhnlich die Mittellage ein und ein deutliches Kernkörperchen ist gerade in der Mitte des Kernes gelegen. In manchen Zellen finden wir gut erhaltene Nissl'sche Körperchen nur auf der Peripherie, wobei das übrige Protoplasma homogen gefärbt erscheint; in der Mehrzahl der Zellen nehmen aber diese Körperchen die ganze Zelle ein. In wenigen Zellen sieht man im Protoplasma Schollen hellgelben Pigmentes.

Ausser der beschriebenen Zellengruppe beobachten wir auf Schnitten aus dieser Höhe noch eine zweite Gruppe, namentlich die Gruppe der Zellen des Seitenhornes. Diese Zellen weisen weder in ihrer Form



noch in ihrer Structur keinerlei pathologische Veränderungen auf. Sie sind nicht so gross wie die Zellen der früher erwähnten Gruppe, ihre Form ist gewöhnlich oval, spindelförmig oder einer Retorte ähnlich. Der Kern liegt gewöhnlich an der Peripherie; in einzelnen Zellen ist er rund, in anderen wiederholt seine Form die Contouren der Zelle selbst. Das Kernkörperchen bewahrt seine normale Lage. In diesen Zellen finden wir kein Pigment.

Im Hinterhorne bemerkt man zerstreute kleine Zellen von mannigfacher Form. Alle erwähnten Gruppen sind nur auf der rechten Seite der Schnittfläche zu finden. Auf der linken Seite sehen wir nur vereinzelte motorische Zellen, welche keine deutliche Gruppen bilden.

VIII. Dorsales Segment. Auf dieser Höhe ist es ganz unmöglich, die Configuration der Vorder- oder Hinterhörner zu unterscheiden. Die Gestalt und die Lage der Spalte haben sich, wenn man diesen Schnitt mit den früheren vergleicht, ganz verändert (siehe Weigert'sche Präparate). Wir bemerken hier eine beträchtliche Asymmetrie zwischen beiden Hälften der Schnittfläche.

In der Gegend, welche ihrer Lage nach dem Vorderhorne entspricht, bemerken wir: 1. die Gruppe der Zellen des Vorderhornes. Diese Zellen bilden hier keine zusammenhängende und dicht gedrängte Gruppe, sondern sind auf einer ziemlich grossen Strecke zerstreut.

Es fällt hier vorerst eine bedeutende Abnahme der Zahl der protoplasmatischen Fortsätze auf: in manchen Zellen vermisst man diese vollständig und man findet ihrer höchstens 1—2. Die vorherrschende Form der Zellen ist hier die runde, seltener ovale. Nur einige, etwas an der Seite gelegene, haben eine vieleckige Gestalt mit einem dreieckigen protoplasmatischen Fortsatze. Durch ihre Grösse übertreffen diese Zellen bedeutend die übrigen Zellen dieser Gruppe. Der runde Kern liegt in ihnen in der Regel näher der Peripherie. In manchen Zellen treffen wir einen ovalen Kern, welcher derart gelegen ist, dass die Achsen der Zelle und des Kernes sich unter geradem Winkel treffen.

Sehr zahlreiche und sehr deutliche Nissl'sche Körperchen nehmen hier fast das ganze Protoplasma der Zellen ein und nur in einigen Zellen bleiben sie auf die Peripherie beschränkt. In zahlreichen Zellen bemerkt man ein grünlich-gelbes Pigment; in manchen Zellen verdeckt dieses den ganzen Kern.

Auf manchen Schnitten dieses Segmentes differencirt sich ein Theil der beschriebenen Gruppe beinahe zu einer gesonderten Gruppe (Clarke-sche Säule?)

2. Ausser den beschriebenen treffen wir auf dieser Höhe noch eine Gruppe von Zellen des Seitenhornes. Dies sind kleine Gebilde von ovaler, runder, drei- oder viereckiger Gestalt mit einem runden oder ovalen Kerne, welcher meistens in der Mitte, aber zuweilen an der Peripherie der Zelle gelegen ist.



Die Nissl'schen Körperchen sind hier fast ausschliesslich an der Peripherie gelegen und nehmen manchmal den grösseren Theil der Zelle ein.

Hier treffen wir in den Zellen ebenfalls Pigment, aber in geringerer Menge an.

I. Lumbales Segment. Fast auf allen Schnitten finden wir hier auf beiden Seiten genau angedeutete Contouren des Vorderhornes. Die Spalte ist auf dieser Höhe gar nicht vorhanden. Die Asymmetrie der Schnittfläche ist zwar vorhanden, ist aber bedeutend weniger ausgesprochen als auf früheren Schnitten.

Ich hebe hervor, dass wir hier zellige Gruppen schon symmetrisch auf beiden Seiten antreffen. Im Vorderhorne unterscheiden wir hier:

1. Eine vordere, innere Gruppe. Sie stellt ein dichtes Conglomerat aus Zellen von ziemlicher Grösse dar. Es ist leicht zu bemerken, dass diese Zellen zahlreichere protoplasmatische Fortsätze haben, als auf früheren Höhen. In diesen Zellen überwiegt die vieleckige, drei- und viereckige und pyramidale Gestalt. Wir treffen hier ebenfalls wenig zahlreiche ovale oder birnförmige Zellen an, die einen peitschenförmigen protoplasmatischen Fortsatz haben. Sehr zahlreiche und deutliche Nissl-sche Körperchen nehmen überall das ganze Protoplasma ein. Pigment kommt hier ebenfalls vor.

2. Ausser der beschriebenen sehen wir auf dieser Höhe noch eine seitliche Gruppe von Zellen des Vorderhornes. Dies sind sehr zahlreiche Zellen, viel kleiner als die beschriebenen, welche auf einer ziemlich grossen Strecke zerstreut sind (dorsal von der eben angeführten Gruppe). Sie besitzen wenige protoplasmatische Fortsätze. Ihre Gestalt ist verschieden: oval, rundlich oder gestielt. Der Kern liegt an der Peripherie der Zelle. Die Nissl'sche Körperchen sind in diesen Zellen viel weniger deutlich und liegen vorwiegend an der Peripherie.

Die Hinterhörner sind nicht angedeutet, aber auf entsprechender Stelle sieht man zahlreiche Zellen von undeutlicher Structur.

V. Lumbales Segment. Auf Schnitten aus dieser Höhe sehen wir eine deutliche innere Gruppe von Zellen der Vorderhörner, welche vorwiegend aus kleinen dreieckigen und länglichen Zellen von normalem Bau besteht. Ausserdem sehen wir eine sehr grosse seitliche Gruppe motorischer Zellen, unter denen man drei Gruppen unterscheiden kann: 1. eine vordere Gruppe, 2. eine hintere Gruppe und 3. eine centrale Gruppe (die letzte tritt deutlich nur auf einigen Schnitten hervor). Die Zellen dieser Gruppe sind normal sowohl was ihre Gestalt als auch ihren Bau betrifft.

In der mittleren Zone der grauen Substanz sieht man ausser kleineren Nervenzellen eine geringe Zahl grosser vieleckiger Zellen, deren Structur an die motorischen Zellen des Vorderhornes erinnert.

In den Hinterhörnern finden wir gewöhnliche Nervenzellen.



Nach der Carminmethode, nach van Gieson, der Anthracenmethode[1]) und nach Rawitz gefärbte Schnitte.

Bei der Färbung der Präparate nach den angeführten Methoden überzeugen wir uns, dass das Verhältniss des Gliagewebes zum umgebenden Nervengewebe nicht überall dasselbe ist. Auf den nach Weigert gefärbten Präparaten habe ich ein Gewebsterritorium beschrieben, welches der Localisation der Hinterstränge entspricht und hier die Form eines Ovals, dort eines Keiles hat. Der Kürze wegen werde ich unten dieses Territorium als den Keil des Gliagewebes bezeichnen.

Auf nach der Carminmethode und van Gieson gefärbten Schnitten grenzt sich dieser Keil, bei kleiner Vergrösserung betrachtet, durch seine Masse ziemlich deutlich von dem umgebenden normalen Gewebe ab. Bei stärkerer Vergrösserung stellt sich die Sache auf folgende Weise dar: Auf Carmin- oder van Gieson'schen Präparaten sehen wir ein dichtes Neuroglianetz in der Masse des Keiles selbst, wobei — je mehr wir uns an die Peripherie nähern, desto grösser die Zahl der Kerne und ebenso der Blutgefässe wird.

Bei starker Vergrösserung (Zeiss: Ocul 2, D) sehen wir, dass die den Keil bildende Masse sich durch eine ganz scharfe Linie von dem umgebenden Gewebe abgrenzt und dass sie keine eigene Hülle besitzt. Dagegen kann man feststellen, dass aus dieser compacten Masse in das umgebende Gewebe Gliafortsätze eindringen, deren Form an Flammenzungen erinnert. In diesen Zungen finden wir ein verdicktes Glianetz und sehr spärliche Gliakerne vor und zwischen diesen Zungen sind die Nervenfasern in der unmittelbaren Umgebung des Keiles geschwunden und erscheinen erst in einer gewissen Entfernung von ihm.

Auf der Peripherie des Keiles sind die Blutgefässe vermehrt. Die Gefässe selbst weisen keine augenfällige entzündliche Veränderungen auf: ihre Wände sind vielleicht nur etwas verdickt.

Ausserdem muss man bemerken, dass von der Peripherie des Rückenmarkes dicke, bindegewebige Scheidewände nach dem Keile hin verlaufen, welche zuweilen in die Mitte des Keiles eindringen und durch seine ganze Länge verlaufen oder seine Peripherie wie umarmen.

Auf der Peripherie dieses Keiles und manchmal in seiner Mitte finden wir spärliche Anhäufungen von Blutpigment. Diese Anhäufungen sind vorwiegend in den Vertiefungen zwischen den zungenförmigen Ausläufern des Keiles vorhanden — gerade an jenen Stellen, wo die Zahl der Blutgefässe am meisten vergrössert vorkommt.

Etwas anders stellt sich das Verhältniss des die Spalte unmittelbar umgebenden Gliagewebes zum normalen Nervengewebe dar. Hier sieht

1) Die von Kaplan im Jahre 1901 (Neurolog. Centralbl. No. 8) vorgeschlagene Methode zur Färbung der Axencylinderfortsätze durch 10proc. Lösung von Athracen giebt ausgezeichnete Resultate.



man schon bei kleinster Vergrösserung, dass der Process mehr diffus und die Grenze gegen das normale Gewebe weniger scharf ist.

Sogar der Charakter des hier vorkommenden Gewebes ist ein anderer als im oben beschriebenen Keile: Dort hatten wir ein verdicktes Neuroglianetz vor uns, in welchem, besonders in den peripherischen Theilen des Keiles, sehr zahlreiche Gliakerne und eine mächtige Entwicklung der Gefässe vorhanden waren. Hier finden wir im Gegentheile ein sklerotisches Gewebe mit sehr spärlichen Kernen. Kurzum wir haben es hier mit einem alten Process zu thun. Ich mache darauf aufmerksam, dass wir hier Nervenfasern zwischen den Neurogliakernen selbst antreffen; die einen von ihnen sind atrophisch, andere normal und weiterhin befindet sich ganz normales Nervengewebe.

Hier sieht man ebenfalls an manchen Stellen Anhäufungen von Blutpigment, als Ueberreste nach Blutextravasaten (Fig. 6).

Betrachten wir jetzt etwas eingehender die erwähnten bindegewebigen Scheidewände. Wie ich oben bemerkt habe, stellen sie guirlandenförmige Ausläufer, welche von der Peripherie des Rückenmarks resp. der Pia mater in die Tiefe eindringen, dar (Fig. 6, 1—4, Fig. 7, 1). Auf verschiedenen Präparaten aus verschiedenen Höhen sehen wir ganze Mengen solcher Ausläufer, welche aus verschiedenen Theilen der Peripherie des Rückenmarkes entstammen; diese aber, welche irgendwelchen Zusammenhang mit der Neubildungsspalte oder dem Gliakeile haben, stammen meistens aus dem Sulcus longitudinalis anterior (Fig. 7, 1), seltener aus Stellen, welche den Seitensträngen entsprechen, am seltensten aus dem Sulcus longitudinalis posterior (Fig. 6, 3—4). Es sind dies Gebilde aus guirlandenartigem faserigem Bindegewebe, in welchem man äusserst spärliche Kerne vorfindet. Einige von ihnen besitzen sehr zahlreiche Blutgefässe.

Auf manchen Schnitten sehen wir folgendes Bild: Eine sehr breite Scheidewand, dessen ganze Breite ein stark erweitertes Blutgefäss einnimmt, so dass dieses gewissermaassen eine longitudinale Spalte, welche aber theilweise mit Blut ausgefüllt ist, bildet. Auf solchen Präparaten vermissen wir oft die Neubildungsspalte vollständig.

Dagegen sehen wir auf unseren Schnitten, auf denen die Spalte ebenfalls nicht sichtbar ist, wie sich die Ausläufer förmlich spalten und in seiner Mitte spiral gewundene, sehr schmale Spältchen bilden (Fig. 6). An anderen Stellen, wo die Neubildungsspalte schon deutlich hervortritt (auf Schnitten aus dem Brusttheile des Rückenmarkes), kann man folgendes Verhältniss feststellen: Die Spalte hat hier die Form eines unregelmässigen Rhombus, von dessen gegenüberliegenden Spitzen zwei Verzweigungen sich nach der Peripherie (dem Territorium beider Seitenstränge) richten. Man sieht geradezu auf einigen Präparaten aus dieser Höhe, wie von der Peripherie sich eine lange Scheidewand in der Form eines guirlandenartigen Ausläufers hervorhebt, sich gegen eine der seit-



lichen Verzweigungen der Spalte richtet, diese erreicht, sich mit ihr vereinigt und erst nach der Vereinigung sich in eine Spalte spaltet, welche den äusseren Winkel der besprochenen Spalte bildet.

Wenn wir weiter eingehend den Bau der die Spalte umgebenden Wand untersuchen werden, werden wir zu folgenden Schlüssen gelangen können. Auf nach der Carminmethode nach van Gieson und Rawitz gefärbten Präparaten sieht man deutlich, dass die äussere Schicht dieser Wand aus compactem sklerotischen Gewebe, welches gar keine Nervenfasern besitzt und in welchem wir eine dichte Neurogliamasse und sehr spärliche kleine Kerne sehen, gebildet ist. Dagegen setzen sich die ganz nach innen gelegene Schichten der Wände aus parallelen guirlandenförmig verlaufenden Bindegewebsfasern zusammen: Hier und da bildet dieses Bindegewebe eine Art von Fransen, welche senkrecht zur Längsachse der Spalte gelegen sind und deren Spitzen gerade in ihr Lumen herabhängen. Ich bezeichne nun diese Thatsache, dass der Charakter dieses Gewebes ganz identisch mit dem Bau der guirlandenartigen Ausläufer der bindegewebigen Scheidewand ist.

Auf solche Weise stellt sich das Verhältniss der bindegewebigen Ausläufer zu dem Gliagewebe des Keiles und zu dem die Spalte umgebenden sklerotischen Gewebe dar. Uebersehen wir jetzt das Nervengewebe, welches diese Ausläufer in ihrem ganzen Verlaufe umgiebt. An sehr wenigen Stellen sind diese Ausläufer auf beiden Seiten von ganz normalem Nervengewebe umgeben. Ich bemerke hier, dass auf Carmin- und van Gieson's Präparaten diese Ausläufer sich sehr intensiv färben und sich sehr scharf von dem umgebenden Gewebe abgrenzen. — In solchen Fällen sieht man also, dass den stark gefärbten gewundenen Bindegewebszügen verschiedener Grösse und Dicke an beiden Seiten unmittelbar normale Achsencylinder anliegen. Es kommt auch so vor, dass diese Scheidewände auf beiden Seiten durch schmale Spalten getrennt sind und das normale Nervengewebe erst jenseits der Spalten beginnt.

So ein Verhältniss finden wir auf wenigen Präparaten. Dagegen treffen wir auf der Mehrzahl der Schnitte eine andere Erscheinung: Die dicken gewundenen Guirlanden gehen nicht unmittelbar in gesundes Gewebe über, sondern gehen an ihrer Peripherie auf beiden Seiten in feine Züge von weniger intensiver röthlicher Färbung über und erst diese grenzen mit normalem Nervengewebe: dies macht so einen Eindruck, als ob die Guirlanden auf beiden Seiten Schatten werfen möchten.

Bei stärkster Vergrösserung kann man sich leicht überzeugen, dass die Schatten nicht dieselbe Structur aufweisen wie die Guirlanden, von welchen sie herstammen; sie enthalten keine gewundenen bindegewebigen Fasern, sondern ein sehr feines Netz und eine sehr beträchtliche Zahl kleinster Kerne; diese Kerne sind hier und da mit gesunden Achsencylinderfortsätzen geradezu vermischt. Wir haben folglich hier mit sehr jungem Gliagewebe zu thun.



Ich habe schon oben bemerkt, dass viele dieser Guirlanden sich nach dem Gliakeile richten; die einen reichen nicht bis zu diesem, die anderen dringen in seine Masse hinein, noch andere liegen ihm an und umgeben ihn auf einer Seite fast an der ganzen Peripherie. Diese Ausläufer sind mit zahlreichen Gefässen versehen. Im Keile selbst ist die Zahl der Gefässe ebenfalls an der Peripherie vergrössert, besonders an diesen Stellen, wo die bindegewebigen Scheidewände unmittelbar dem Keile anliegen. Es sieht so aus, als ob diese Guirlanden zur gleichen Zeit Blutgefässe mit sich brächten und Ernährungsmaterial für die peripherischen Partien der Gliamasse lieferten. Auf manchen Präparaten sehen wir an der Peripherie des Keiles, besonders in der Gegend seiner zungenförmigen Ausläufer, die Lumina kleiner, quer durchschnittener Gefässe in einer einzelnen oder zuweilen doppelten Linie gruppirt.

Wir können diese zungenförmigen Ausläufer ziemlich weit verfolgen; sie dringen in das normale Gewebe ein, aber sie spalten sich nirgends und nehmen keinen Antheil an der Bildung von Spalten. Uebrigens hat der Keil selbst mit den Spalten keinen Zusammenhang; die Neubildungsspalte liegt meistens, obwohl nicht immer, ziemlich weit von ihm entfernt (Fig. 7).

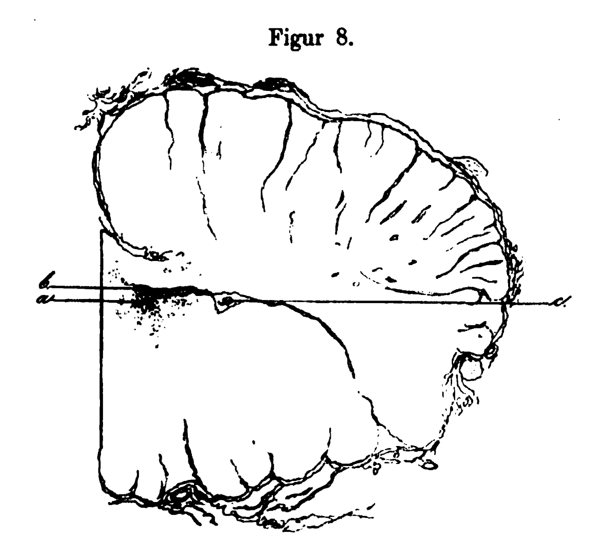
Was die Spalten selbst betrifft, so kommen wir nach einer genauen Analyse der mit Carmin, Säurefuchsin und besonders Alaun-Hämatoxylin gefärbten Präparaten zu der Ueberzeugung, dass wir hier mit zwei Kategorien von Spalten zu thun haben: der einen Kategorie begegnen wir im Halstheile, der anderen in den übrigen Theilen des Rückenmarkes. Von der Form der Spalten habe ich schon bei der Beschreibung der Weigert-schen Präparate gesprochen. Im Allgemeinen tritt die Spalte im Halstheile meistens vereinzelt auf, sie hat die Form eines langgezogenen Ovals oder eines unregelmässigen Rhombus mit seitlichen Verzweigungen; in anderen Theilen des Rückenmarkes ändert sich die Form und Lage der Spalte; auf manchen Höhen finden wir mehrere Spalten verschiedener Form und Grösse. Die innere Wand der Spalte ist nicht glatt, sie besitzt zahlreiche Guirlanden, Fransen, Buchten, Ausläufer; manche dieser Ausläufer dringen in das Lumen der Spalte ein, schnüren es ein und theilen es in einige Abtheilungen.

Das Lumen der Spalte selbst besitzt in der Regel keinen Inhalt; aber in manchen Spalten, die sehr klein und die Form eines unregelmässigen Viereckes haben, treffen wir ein kleines rundliches Gebilde, welches sich intensiv mit Carmin färbt. Bei starker Vergrösserung weist dieses fibrillären Bau und ein feines Neuroglianetz mit spärlichen Kernen auf. Auf den ersten Blick macht es den Eindruck eines Polypen, der mit der Wand nicht durch einen Stiel, sondern durch seine kugelförmige Peripherie zusammenhängt; bei stärkerer Vergrösserung kann man feststellen, dass ein schmaler Theil des Lumens die Contouren des Polypen von der Wand der Spalte trennt. Ich bemerke, dass man auf manchen Schnitten im Lumen auch gestielte Polypen findet.



Im dorsalen und lumbalen Theile begegnen wir beständig einer und derselben Erscheinung: die Spalte ist überall vom centralen Canal getrennt und ein Zusammenhang zwischen ihnen ist nirgends festzustellen. Und die Entfernung der Spalte selbst und die Structur ihrer Wände schliesst einen Zusammenhang mit dem centralen Canale völlig aus. Einen Zusammenhang kann man nur auf manchen Schnitten aus dem Halstheile auffinden. Der centrale Canal existirt im Allgemeinen nirgends als solcher, und die Spalte ist immer weit von der Stelle entfernt, auf welcher der Canal normal liegen sollte. Nur hier und da weisen Anhäufungen einer beträchtlichen Zahl von Kernen der Ependymzellen (auf Präparaten, welche mit Alaun-Hämatoxylin gefärbt waren) darauf hin, dass eben auf dieser Stelle der centrale Canal verwachsen ist. Nur auf einer Stelle im Halstheile (Fig. 8) ist es gelungen, folgendes Verhältniss festzustellen: Die Spalte, welche hier eine rundliche Form hat, entbehrt

Figur 8.



vollständig der Epithelialbekleidung, dagegen ist eine seiner seitlichen Verzweigungen fast ihrer ganzen Länge nach mit einer zusammenhängenden Reihe grosser Epithelzellen ausgekleidet (Fig. 8b).

Ganz in der Nähe dieser Verzweigung sehen wir eine Anhäufung von Kernen der Ependymzellen, welche dem verwachsenen Centralcanale entsprechen (Fig. 8a); der Charakter dieser Zellen und der Zellen, welche die Verzweigung der Spalte auskleiden, ist identisch.

In dem umgebenden Gewebe sieht man auf Präparaten, welche nach der Methode von Rawitz gefärbt sind, zahlreiche kleine Neurogliakerne.

Aus den Ergebnissen der angeführten Untersuchung folgt, dass wir in diesem Falle bei einer in klinischer Hinsicht typischen Form Morvan'scher Krankheit eine Bildung von Höhlen im Rückenmarke mit Gliawucherung und secundären Veränderungen der weissen und grauen Rückenmarkssubstanz vor uns haben. Seit der ersten anatomischen Be-

schreibung der Syringomyelie durch Olivier d'Angers haben sich zahlreiche Forscher mit der Pathogenese der Bildung von Rückenmarkshöhlen beschäftigt und viele, oft ganz widersprechende Theorien aufgebaut. Hallopeau, Jeoffroy und Achard vermuthen, sich auf den Befund von Gefässen und verdickten Wänden, welche Zeichen eines entzündlichen Processes aufweisen, in den sklerotischen Herden stützend, dass zufolge von Obliteration dieser Gefässe nekrobiotische Herde entstehen können, deren Resorption zur Entstehung von Höhlen führt; sie bezeichnen so einen Process als „myélite cavitaire". Critzman schliesst sich der angeführten Ansicht an und behauptet, dass die Gliawucherung bei der Syringomyelie sich wesentlich vom Gliom als Neubildungsprocesse unterscheidet; er schreibt der ersten einen entzündlichen Ursprung zufolge von Circulationsstörungen oder von entzündlicher Störung der Ependymzellen oder anderer parenchymatösen Elemente des Rückenmarkes zu. Leyden und Virchow sprechen sich für embryonale Entstehung der Höhlen aus; sie meinen, dass in einer gewissen embryonalen Periode der centrale Canal sich erweitert und aus dieser Erweiterung entstehe eine Höhle, welche sich erst secundär mit dichtem, sklerotischem Gewebe umgiebt. Kahler und Pick theilen diese Ansicht, meinen aber, dass die Höhlen nicht nur aus dem centralen Canale selbst, sondern auch aus seinen Divertikeln, welche längs dem Rückenmarke verlaufen, entstehen können; sie begründen diese Ansicht durch die mehr oder minder vollständige Auskleidung der Höhlenwände durch Ependymzellen. Dagegen führen Simon, Schultze und Roth die Entstehung von Höhlen im Rückenmarke auf Zerfall einer Neubildung, welche sie als Glioma telangiectodes bezeichnen, zurück. Dagegen äussert sich Weigert gegen die Bildung von Höhlen in Folge von Zerfallsprocessen. Hoffman unterscheidet ebenfalls wirkliche Gliome von der Wucherung des Gliagewebes, welche wir bei der Syringomyelie treffen, und welche er als primäre centrale Gliose bezeichnet. Er hebt die Thatsache hervor, dass die Gliose sich regelmässig an der hinteren Schliessungslinie des centralen Canals localisirt und in der Richtung Septi medianis posterioris fortschreitet.

Hoffmann vermuthet, dass angeborene Anomalien (fehlerhafte Verwachsung des centralen Canals) immer das primäre darstellen. Ganz anderer Art ist die Hypothese von Langhans, welcher die Syringomyelie bei Tumoren der hinteren Schädelhöhle beobachtet hat; er behauptet, dass das Blut in diesen Fällen aus den oberen Rückenmarkstheilen in die Gefässe, welche sich im Os basilare befinden, abfliesst und die Höhle im Rückenmarke eines Stauungsprocesses im Divertikel des centralen Kanals und einer Absonderung einer homogenen gallertartigen Masse zwischen den Elementen des Nervengewebes zufolge entsteht; wir haben es also hier mit einem Oedema sui generis zu thun und die homogene gallertartige Masse stellt nur eine Modification des Stauungsexsudates



dar. Diese Theorie, welche nicht besonders beifällig aufgenommen wurde, hat Kronthal modificirt: sich auf eigene Thierexperimente stützend, behauptet er, dass Tumoren, welche aus dem Periost eines Theils des Wirbelsäulenkanals stammen, eine Stauung im Rückenmarke hervorrufen können, deren Folge eine Erweiterung des centralen Kanals, schlechte Ernährung des Nervengewebes und Gliawucherung sind. Redlich nimmt als Ursache der Höhlenbildung Entwicklungsanomalien der Gefässe an. Minor und Stadelmann schreiben eine grosse pathogenetische Bedeutung den Rückenmarkshämorrhagien zu. Schlesinger, welcher in allen untersuchten Fällen die Höhlen wenigstens theilweise mit Epithel ausgekleidet fand, behauptet, dass die centrale Gliose immer vom centralen Kanal ausgeht, dass aber gewöhnlich bei diesem Processe auch angeborene Entwicklungsanomalien (besonders embryonale Erweiterung des centralen Kanals) eine Rolle spielen, dass die Höhlen im neugebildeten Gewebe durch Zerfall seines centralen Theiles entstehen und zuletzt dass den Gefässanomalien, welche immer in der Nähe des neugebildeten Gewebes vorhanden sind, eine grosse Bedeutung zuzuschreiben ist. Es ist also ein Eclectismus in der weitesten Bedeutung des Wortes. In der polnischen Literatur existirt ein Fall von Luxemburg, welcher die Theorie Hoffmann's von der centralen Gliose bestätigt, ein Fall von Menczkowski, wo entzündliche Veränderungen in den Gefässen vorhanden waren und ein Fall von Orlowski (Sarcomatosis medullae), welcher die Theorie von Langhans bestätigt.

Bei der näheren Betrachtung der Pathogenese des von mir untersuchten Falles komme ich zu der Ueberzeugung, dass man ihn in keine der angeführten Kategorien unterbringen kann. Ich glaube, dass er ein anderes Licht auf den Mechanismus und das Wesen der Bildung gewisser Höhlen und Spalten im Rückenmark wirft.

Vorerst ist die schon an und für sich interessante Thatsache zu bemerken: das Vorhandensein von zwei ganz selbstständigen Kategorien von Spalten im Rückenmarke. Namentlich die im Halstheile des Rückenmarkes befindliche mit Ependymzellen ausgekleidete Höhle erinnert vollständig an die par excellence syringomyelitische Höhlen — und sie verleiht dem ganzen Falle einen entsprechenden Stempel, was übrigens auch klinisch berechtigt ist.

Ganz anders stellen sich in histopathologischer Hinsicht die Höhlen dar, welche sich in anderen Rückenmarkstheilen (dorsaler und lumbaler Theil) befinden. Auf keinem einzigen entsprechenden Schnitte konnte man einen Zusammenhang mit dem centralen Canale weder in topographischer noch in histologischer Hinsicht feststellen. Aus der Beschreibung sieht man, dass sich diese Höhlen — resp. Spalten — in der Mitte von verdickten bindegewebigen Scheidewänden, welche von der Peripherie stammten und durch ihre Struktur an die Pia mater erinnerten, bildeten. Die Wände dieser Höhlen bestanden aus

Bindegewebsfasern und waren nie mit Ependymzellen ausgekleidet. Selbst in diesen Fällen, wo die Verzweigungen dieser Höhlen neben dem centralen Canale verliefen, konnte man nie irgendwelchen Zusammenhang zwischen der Höhle und dem Canale feststellen. Es unterliegt auch keinem Zweifel, wie aus der ganzen histopathologischen Beschreibung ersichtlich ist, dass wir es hier mit einer Höhlenbildung zu thun haben, welche mit dem centralen Canal und den Ependymzellen oder mit dem embryonal mit dem Canale verbundenen Septum longitudinale posterius nichts Gemeinsames hat.

Auf welche Weise entstehen diese Höhlen?

Auf diese Frage kann ich nur vermuthungsweise antworten. Es steht fest, dass von der Peripherie des Rückenmarkes verdickte bindegewebige Scheidewände sowohl in die weisse wie in die graue Substanz eindringen. Es steht ebenfalls fest, dass sich die Höhlen in den Scheidewände bilden, welche in die graue Substanz (das Hinterhorn) eindringen. Obwohl die Verzweigungen der in der grauen Substanz liegenden Höhlen bis in die weisse Substanz reichen können, habe ich doch nie Höhlen- oder Spaltenbildung in jenen Scheidewänden beobachtet, welche direct von der Peripherie in die weisse Substanz (z. B. im Keile der Hinterstränge) eindrangen.

Eine zweite Thatsache, welche aus der Beschreibung der Präparate ersichtlich ist, besteht darin, dass im Bereiche der Scheidewände, welche von der Peripherie des Rückenmarkes in die weisse Substanz eindringen, die Gliaproliferation bedeutend stärker war als im Bereiche derjenigen Scheidewände, welche in die graue Substanz eindringen. Diese beiden Thatsachen beweisen unzweideutig, dass die weisse und graue Substanz verschieden auf den Vorgang der Einwachsung von bindegewebigen Scheidewänden reagiren.

Sowohl den Bildungsprocess dieser verdickten Scheidewände selbst als die Entstehungsweise von Höhlen und Spalten in ihrer Mitte kann ich mir nur vermuthungsweise erklären. Aus der Durchsicht von Schnitten habe ich den Eindruck gewonnen, als ob der Vorgang primär in dem Hineinwachsen von verdickten Scheidewänden aus der Peripherie des Rückenmarkes in sein Inneres bestanden hätte, und die Neuroglia erst secundär in der Umgebung dieser Septa zu proliferiren beginne. Ich möchte also die Neurogliaproliferation als einen secundären irritativen Vorgang betrachten. In der weissen Substanz, welche eine mehr compacte Structur hat, wucherte die Neuroglia centrifugal in der Richtung von diesen bindegewebigen Scheidewänden und bildete dabei grössere oder kleinere sklerotische Herde von entsprechendem Bau; es ist dabei selbstverständlich, dass in den chronologisch älteren Territorien, d. h. näher dem Septum, das sklerotische Gewebe den Charakter eines älteren trägt (wenige Kerne, viele Fasern, spärliche Gefässe, vollständiges Fehlen von Nervenfasern) und je weiter wir uns vom Septum entfernen, desto jünger



das Gewebe wird (zahlreiche Kerne, zahlreiche Gefässe, zerstreute Nervenfasern).

In der grauen Substanz ist der Vorgang in dieser Hinsicht analog, dass wie hier ebenfalls eine Gliawucherung in der unmittelbaren Umgebung der Septa sichtbar ist, diese Wucherung ist aber bedeutend geringer als in der weissen Substanz. Man kann also voraussetzen, dass aus uns unbekannten Ursachen eine Retraction einzelner Schichten der verdickten bindegewebigen Scheidewände zu Stande kommt und von der Intensität dieser Retraction wird die Bildung kleinster Spalten oder grosser Höhlen und Spalten abhängig sein. Es ist zu bemerken, dass weder die Spalten noch die Höhlen nie bis zur Peripherie des Rückenmarkes gereicht haben und deshalb ist ihr Zusammenhang mit dem Spatium epispinale (zwischen der Pia mater und dem Rückenmarke) oder dem Spatium subarachnoidale ganz ausgeschlossen. Die hier geschilderte Entstehungsweise der Rückenmarkshöhlen habe ich in keiner der mir zugänglichen Literaturquellen getroffen.

Anmerkung. Schon nach der Beendigung dieser Arbeit ist mir eine im Novemberheft der „Revue neurologique" 1902 veröffentlichte Arbeit von Thomas und Hauser in die Hände gerathen. Der von diesen Forschern veröffentlichte Fall ist insofern interessant, als er eine histopathologische Untersuchung eines Rückenmarkes darstellt, bei welcher man ebenfalls zwei verschiedene Kategorien von Rückenmarkshöhlen beobachtet hat, namentlich Höhlen im Halstheile, welche mit Ependymzellen ausgekleidet waren, und Spalten im Brust- und Lendentheile — welche dieser Hülle ganz entbehrten. Es ist dies eine Thatsache von grosser Wichtigkeit, aber hier enden die Analogien zwischen dem Falle der französischen Autoren und dem meinigen. Vorerst bot der Fall von Thomas und Hauser klinisch gar keine Zeichen von Syringomyelie dar, sondern verlief als halbseitige Hemiplegie ohne irgend welche Atrophien und ohne sensible und trophische Störungen. Was die mikroskopische Untersuchung betrifft, haben diese Autoren ausgesprochene entzündliche Veränderungen in den Gefässen des hinteren Rückenmarktheiles und der Hüllen festgestellt. Diesen entzündlichen Veränderungen der Gefässe schreiben sie die ausschliessliche Rolle in der Entstehung von Höhlen und Spalten zu und definiren die letzten als Substanzverluste zufolge von mangelhaften localen Ernährungsbedingungen im Nervengewebe. Wie dieser Substanzverlust entsteht, darüber schweigt der Artikel; da aber im Bereiche der Gewebszerstörung nie eine vollständige Gefässobliteration festgestellt werden konnte, stellen die Autoren eine Vermuthung auf, dass ein circavasculäres Oedem die unmittelbare, die Höhlenbildung hervorrufende Schädlichkeit sein kann. Die Gliawucherung selbst ist ein secundärer, nur von der Höhlenbildung abhängiger Vorgang; sofern man urtheilen kann, betrachten die Autoren diese für einen cicatritiellen Process



sui generis, welcher aber die Grenzen einer normalen Vernarbung eines Gewebsverlustes überschreitet. Die Autoren gehen soweit, dass sie sogar die im Halstheile vorkommende und mit Ependymzellen ausgekleidete Höhle als Folge einer Zusammenschmelzung kleinerer Spalten entzündlichen Ursprungs aus niedereren Rückenmarkstheilen betrachten, und selbst das Auftreten von Ependymzellen betrachten sie als Ausgang der entzündlichen Reaction (!). In einigen Spalten haben die Autoren Gebilde beobachtet, deren Bau an die von mir beschriebenen bindegewebigen Guirlanden erinnert, und nennen sie grundlos „Ueberreste von Blutgefässen".

Ich spreche an dieser Stelle meinen besten Dank Herrn Dr. Flatau für die Anregung und Hilfe bei der Arbeit und Dr. Ladislaus Lehr für die ausgezeichneten Zeichnungen aus.

Literatur.

1) Morvan, De la parésie analgésique des extrémités supérieures. Gazette hebdomadaire de Médecine et Chirurgie. 1883. — 2) Derselbe, Nouveaux cas des paréso-analgésie des extrémités supérieures. Gazette hebdomadaire. 1885. — 3) Derselbe, De la paréso-analgésie des extrémités supérieures. Gazette hebdomadaire. 1886. p. 521, 537, 555. — 4) Derselbe, De la scoliose dans la paréso-analgésie. Gazette hebdomadaire. 1887. p. 549 und 664. — 5) Derselbe, Nouveaux cas des paréso-analgésie etc. Gazette hebdomadaire. 1889. p. 560, 575. — 6) Prouff, De la maladie de Morvan. Gazette hebdomadaire. 1887. p. 249. — 7) Charcot, De la maladie de Morvan. Progrès médical. 1890. — 8) Derselbe, Sur un cas de Syringomyelie avec panaris analgésiques type Morvan. Gazette hebdomadaire. 1891. — 9) Derselbe, De la maladie Morvan. La semaine médicale. 1889. — 10) Gombault, Sur un cas de maladie de Morvan. Gazette des hôpitaux. 1889. No. 50. — 11) Gombault et Reboul, Un cas de maladie de Morvan suivie d'autopsie. Gazette hebdomadaire. No. 19 und 20. — 12) Gombault, Maladie de Morvan, Syringomyélie et lèpre. Revue neurologique. 1893. No. 14. — 13) Achard, Syringomyélie type Morvan. Gazette des hôpitaux. 1891. No. 82. — 14) Bernhardt, Ueber die sogen. Morvan'sche Krankheit. Deutsche Med. Wochenschr. 1891. No. 8. — 15) Duering, Lepra und Syringomyelie. Deutsche Med. Wochenschr. 1894. No. 6. — 16) Ehlers, A propos de la lèpre et de la syringomyélie. Semaine médicale. 1893. No. 56 — 17) Eisenlohr, Ein Fall Morvan'scher Krankheit. Deutsche Med. Wochenschr. 1893. — 18) Jolly, Ein Fall Morvan'scher Krankheit. Charité-Annalen. 1892. — 19) Grasset, Un cas de maladie de Morvan. Leçons recueillies. Paris. 1892. — 20) Pick, Ein Fall Morvan'scher Krankheit. Prag. Med. Wochenschr. 1891. No. 43 bis 46. — 21) Prouff, Faits de maladie de Morvan. Gazette hebdomadaire. 1891. No. 2. — 22) Rosenbach, Ueber die neuropathischen Symptome der Lepra. Neurolog. Centralblatt. 1894. No. 16. — 23) Zambaco, Maladie de Morvan. Semaine médicale. 1893. — 24) Monod, Contribution à l'étude de panaris analgésiques. Gazette hebdomadaire. 1887. — 25) Marestang, Contribution à l'étude du diagnostic differentiel de la lèpre anesthésique et de la syringomyélie. Arch. générales de médecine. 1887. — 26) Roth, Contribution à l'étude symptomatologique de la glio-



matose medullaire. Archiv de Neurologie. Vol. XV, XVI. 1888. — 27) Monod et Reboul, Contribution à l'étude du panaris analgésique. Arch. générales de médecine. 1888. — 28) Hückel, Zwei Fälle von schweren symmetrischen Panaritien auf trophoneurotischer Grundlage. Münch. Med. Wochenschr. 1889. — 29) Tibièrge, Lèpre anesthésique et Syringomyélie. Gazette hebdomadaire. 1891. — 30) Tedeschi, Ueber die Uebertragung von Lepra auf Thiere. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde. 1893. Bd. LXV. No. 4—5. — 31) Singer, Ein Fall von Morvan'scher Krankheit. Wien. med. Presse. 1894. No. 5. — 32) Oppenheim, Ein Fall von Morvan-scher Krankheit. Neurolog. Centralbl. 1890. No. 15. — 33) Verhoogen, Maladie de Morvan etc. Gazette hebdomadaire. 1893. p. 290. — 34) Kahler, Ueber die Morvan-sche Krankheit. Prag. Med. Wochenschr. 1882. No. 36. — 35) Fürstner u. Zacher, Ein Fall der Morvan'schen Krankheit mit Autopsie. Archiv f. Psychiatrie. 1883. Bd. 14. S. 422. — 36) Bernhardt, Die Morvan'sche Krankheit und Syringomyelie. Berl. Klin. Wochenschr. 1884. No. 4. — 37) Reboul, Contribution à l'étude du panaris analgésique. Arch. générales de médecine. 1888. No. 5. — 38) Jeoffroy und Achard, Un cas de maladie Morvan suivie d'autopsie. Arch. générales de médecine. 1890. No. 4. — 39) Dieselben, Un second cas de maladie Morvan suivie d'autopsie. Arch. générales de médecine. 1891. No. 5. — 40) Holschefonikoff, Ueber die Morvan'sche Krankheit. Neurolog. Centralbl. 1892. No. 5. — 41) Hoffmann, Zur Lehre von der Syringomyelie. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1893. — 42) Schlesinger, Syringomyelie. Monographie. 1895. — 43) Derselbe, Ueber die Syringomyelie. Deutsche Med. Wochenschr. 1898. No. 50. — 45) Souques, Un cas de Syringomyélie type Morvan. Nouv. Iconogr. de Salpétrière. 1891. No. 4. — 46) A. Jackson und Galloway, A case of Syringomyely. Lancet. 1892. Referat im Neurol. Centr. 1892. No. 4. — 47) Hallion, Les déviations véritables nevropathiques. Iconographie de Salpétrière. 1892. No. 3 und 4. — 48) Sachs and Amstrong, Morvan's Disease. New York Medical Journal 1892. Referat im Neurol. Centr. 1892. No. 4. — 49) Schlesinger, Ueber die klinischen Erscheinungsformen der Syringomyélie. Neurol. Centralbl. 1893. No. 3. — 50) Souques, Un nouveau cas de Syringomyelie type Morvan. Nouv. Iconogr. de Salpétrière. 1892. No. 5. — 51) Pitres, Lèpre et Syringomyélie. Gazette des Hôpitaux. 1892. — 52) Anfimow, Die Morvan'sche Krankheit. Wiestnik psychiatrii. 1891. No. 9. — 53) Pitres, Lèpre systématisée nerveuse à forme syringomyélique. Nouv. Iconographie d. l. Salpétrière. 1893. — 54) Fränkel, Morvan'sche Krankheit und Lepra. Neurol. Centralbl. 1896. No. 7. — 55) Müller, Ein Fall von Morvan'scher Krankheit. Deutsche med. Wochenschr. 1895. No. 14. — 56) Bielschowsky, Ein Fall von Morvan'scher Krankheit. Neur. Centralbl. 1896. No. 10. — 57) Babes et Manicatide, Recherches sur la Syringomyélie. Archiv de Science médicale. Bukarest. 1894. No. 3. — 58) Thomas, Note sur un cas de Syringomyélie type Morvan chez l'enfant. Revue médic. de Suisse. 1895. No. 11. Ref. im Neur. Centralbl. 1897. No. 2. — 59) Laehr, Lepra und Syringomyelie. Berl. klin. Wochenschr. 1897. No. 3. — 60) Kaplan, Ueber eine neue Methode der Achsencylinderfärbung. Neur. Centralbl. 1903. No. 8. — 61) Prus, Ueber das Verhältniss der Morvan'schen Krankheit zur Syringomyelie und Lepra. Przeglad. Lekarski. 1893. S. 614, 631, 641, 660, 673. — 62) Luxemburg, Ein Fall von Rückenmarkshöhlen nebst einigen Bemerkungen zur Färbung des Rückenmarkes und der peripheren Nerven. Festschrift für Brodowski. 1893. — 63) Menczkowski, Ueber die Syringomyelie (Mikroskopische Untersuchung). Gazeta lekarska. 1899. No. 9. — 64) Orlowski, Sarcomatosis medullae und Syringomyelie. Beitrag zur Lehre von der Entstehung der Rückenmarkshöhle. Gazeta lekarska. 1899. No. 26, 27, 28. — 65) Sklodowski, Ein Fall von Brown-Sequard'scher Lähmung. Gazeta lekarska. 1900. — 66) Thomas et Hauser, Pathogénie des certaines cavités médullaires. Revue neurologique. 1902. No. 11.



XXXIV.

Aus dem Laboratorium der III. medicin. Klinik der Kgl. Charité zu Berlin.
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. Senator.)

Zur Frage der hepatogenen Lävulosurie.

Von

Dr. **E. Sehrt**, Freiburg i. Br.

In mehreren Arbeiten, die H. Sachs auf Veranlassung von H. Strauss über den Lävulosestoffwechsel angestellt hat, konnte er zeigen: erstens, dass die Toleranz von Fröschen gegenüber der Lävulose nach der Leberexstirpation geringer war, als vor derselben (im Gegensatz zum Verhalten gegenüber anderen Zuckerarten), zweitens, dass dies Verhalten in einigen Versuchen beim leberkranken Menschen zutraf, drittens, dass bei Fröschen, denen er die Leber exstirpirt hatte, eine Zunahme des Glykogengehaltes des Körpers nach Lävulosezufuhr ausblieb, während eine solche nach Dextrosezufuhr zu beobachten war. H. Strauss zeigte dann durch ausgedehnte Versuche am Menschen, dass die Toleranz leberkranker Menschen gegenüber der Lävulose im Gegensatz zur Dextrose so häufig und in so ausgeprägter Weise geschwächt ist, dass er den Versuch der alimentären Lävulosurie zur Prüfung auf Leberinsufficienz vorschlug.

Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen von H. Strauss sind von Lepine, Baylac und Arnaud, Bruining, Steinhaus-Minkowski, Ferranini, Crisafi, Samberger, Chajes, Umber, de Rossi bestätigt worden und es hat Chajes die Einwände, die Landsberg gegen die Schlussfolgerungen von Strauss versucht hatte, als unzulänglich motivirt zurückgewiesen.

Mit Rücksicht auf diese Untersuchungen — speciell auf die sub 3 erwähnte Beobachtung von Sachs — lag es nun nahe, den Antheil der einzelnen Organe an der Zerlegung und Verarbeitung der Lävulose in anderer Art zu prüfen.

In neuerer Zeit sind nämlich ausgedehnte Untersuchungen auf dem Gebiete der Glykolyse in der Weise vorgenommen worden, dass man, dem Beispiele Buchner's folgend — der gezeigt hatte, dass nicht allein die Hefezellen selbst, sondern auch deren Presssäfte, die völlig frei von cellulären Elementen waren, im Stande sind, Traubenzucker in Kohlen-



säure und Alkohol zu zerlegen — Presssäfte der bei der Glykolyse des Thierkörpers in Betracht kommenden Organe auf Traubenzuckerlösungen unter bestimmten Bedingungen einwirken liess (Blumenthal, Umber, Stoklasa, Simaczek, Cohnheim, Arnheim und Rosenbaum u. A.). Ferner hat man noch mit sogen. Organpulvern und -breien gearbeitet [Rahel Hirsch, Arnheim und Rosenbaum][1]).

Auf Veranlassung von H. Strauss habe ich deshalb eine Reihe von Untersuchungen, ähnlich wie es von andern hinsichtlich der Dextrolyse geschehen war, in Bezug auf die Lävulolyse mit Organacetonpulvern angestellt, wobei ich die verschiedensten Organe (Leber, Muskel, Pankreas, Schilddrüse, Speicheldrüse, Nebennieren) in das Bereich meiner Untersuchungen zog. Gleichzeitig suchte ich — da, wie später noch genauer erörtert werden soll, die Resultate der Dextrolyse-Untersuchungen der einzelnen Forscher beträchtlich von einander abweichen —, das Verhalten der einzelnen Organpulver den Traubenzuckerlösungen gegenüber festzustellen.

Die Herstellung dieser Organacetonpulver geschah in der Weise, dass die von dem eben getöteten Thier (Rind) mit sterilen Instrumenten entnommenen Organe unter Toluol ins Laboratorium gebracht und dort mit einer Fleischhackmaschine zu Brei zerkleinert wurden. Dieser Brei wurde nun etwa 10 Minuten mit der 4 fachen Menge Aceton zusammengebracht, dann colirt und das im Colirtuch zurückbleibende Organpulver im Exsiccator getrocknet.

Bei meinen Versuchen ging ich derartig vor, dass ich 1 g dieser Organpulver mit 50 ccm der Dextrose- oder Lävuloselösung im Erlenmeyer-Kolben zusammenbrachte, wobei noch so verfahren wurde, dass an den Boden des Gefässes einige Tropfen Chloroform und an die Oberfläche der Flüssigkeit Toluol gebracht wurde, sodass sich die Zuckerlösung zwischen zwei Schichten antiseptischer Flüssigkeiten befand, die jede Bakterieninvasion verhinderten.

Das mit einem Gummistopfen, dessen centrale Oeffnung mit Watte ausgefüllt war, verschlossene Erlenmeyerkölbchen wurde nun in den Brutschrank bei 37° gestellt und es wurde nach 24 bezw. 48 oder 72 Stunden der Zuckergehalt der Lösung durch Polarisation bestimmt. Zu allen diesen Versuchen — das ist mit das Wichtigste der Technik —, habe ich nur völlig keimfreie Instrumente verwandt, damit das Resultat der Untersuchungen nicht in Frage gestellt werden konnte.

Die Keimfreiheit der vor dem Versuch sterilisirten Zuckerlösung wurde nach Schluss desselben dadurch bestimmt, dass die neutrale bezw. fast neutrale Reaction derselben festgestellt und von jedem Versuch Nährböden geimpft wurden, die stets völlig steril blieben.

Allerdings habe ich in vielen Fällen, in denen nicht die geringste Zuckerzerlegung stattgefunden hatte, eine eben gerade wahrnehmbare,

1) Da die Arbeit bereits im Frühjahr 1904 abgeschlossen war, konnte die Arbeit von Embden leider nicht mehr berücksichtigt werden.



ganz schwach saure Reaction constatiren können, die aber, wie auch **Cohnheim** bemerkt, durchaus nicht auf Bakterienwirkung bezogen werden muss.

In Folgendem bringe ich die Versuche, und zwar zuerst die mit Dextrose-, dann die mit den Lävuloselösungen ausgeführten.

I. Verhalten der Traubenzuckerlösungen.

Zu jedem Versuch wurden 50 ccm der Lösung verwandt und 1 g der in Betracht kommenden Organacetonpulver. Bei den Organpulvergemischversuchen wurde immer je 1 g der Pulver zugesetzt.

A. Versuche mit dem Acetonpulver eines einzigen Organes.

a) Muskelpulverversuche.

1. Versuch.

Vor dem Versuch	4,8 pCt.
Nach 48 Stunden	4,8 „

2. Versuch.

Vor dem Versuch	4,4 pCt.
Nach 1 Stunde	4,4 „
„ 24 Stunden	4,4 „
„ 48 „	4,4 „
„ 72 „	4,4 „

3. Versuch.

Vor dem Versuch	4,4 pCt.
Nach 1 Stunde	4,4 „
„ 24 Stunden	4,4 „
„ 48 „	4,4 „

4. Versuch.

Vor dem Versuch	4,4 pCt.
Nach 1 Stunde	4,4 „
„ 24 Stunden	4,4 „

b) Leberpulverversuche.

1. Versuch.

Vor dem Versuch	4,5 pCt.
Nach 1 Stunde	4,5 (bezw. 4,4) pCt.
„ 48 Stunden	4,5 („ 4,4) „
„ 72 „	4,4 („ 4,5) „

2. Versuch.

Vor dem Versuch	4,5 (bezw. 4,4) pCt.
Nach 1 Stunde	4,5 pCt.
„ 48 Stunden	4,5 „
„ 72 „	4,4 (bezw. 4,5) pCt.

3. Versuch.

Vor dem Versuch	4,0 pCt.
Nach 1 Stunde	4,0 „
„ 24 Stunden	4,0 „
„ 48 „	4,0 „

4. Versuch.

Vor dem Versuch	4,0 pCt.
Nach 1 Stunde	4,0 „
„ 24 Stunden	4,0 „
„ 48 „	4,0 „

c) Pankreaspulverversuche.

1. Versuch.

Vor dem Versuch	4,0 pCt.
Nach 1 Stunde	4,0 „
„ 24 Stunden	3,2 „
„ 48 „	3,4 „

2. Versuch.

Vor dem Versuch	4,0 pCt.
Nach 1 Stunde	4,0 „
„ 24 Stunden	3,7 „
„ 48 „	3,6 „

3. Versuch.

Vor dem Versuch	4,0 pCt.
Nach 1 Stunde	4,0 „
„ 24 Stunden	3,6 „
„ 48 „	3,6 „

4. Versuch.

Vor dem Versuch	4,1 pCt.
Nach 1 Stunde	4,1 „
„ 24 Stunden	4,0 „
„ 48 „	3,7 „
„ 72 „	3,7 „

5. Versuch.

Vor dem Versuch . 4,1 pCt.
Nach 1 Stunde . . 4,1 „
„ 24 Stunden . 3,9 „

6. Versuch.

Vor dem Versuch . 4,1 pCt.
Nach 1 Stunde . . 4,1 „
„ 24 Stunden . 3,9 „
„ 48 „ . 3,7 „
„ 72 „ . 3,7 „

7. Versuch.

Vor dem Versuch . 4,2—3 pCt.
Nach 1 Stunde . . 4,4 pCt.?
„ 24 Stunden . 3,8 „
„ 48 „ . 3,85 „

8. Versuch.

Vor dem Versuch . 4,2—3 pCt.
Nach 1 Stunde . . 4,1 pCt.
„ 24 Stunden . 3,95 pCt.
„ 48 „ . 3,95 „

9. Versuch.

Vor dem Versuch . 4,6 pCt.
Nach 24 Stunden . 4,2 „

10. Versuch.

Vor dem Versuch . 4,6 pCt.
Nach 48 Stunden . 3,9 „

11. Versuch.

Vor dem Versuch . 4,5 pCt.
Nach 24 Stunden . 4,0 „

12. Versuch.

Vor dem Versuch . 4,5 pCt.
Nach 48 Stunden . 3,8—3,9 pCt.

13. Versuch.

Vor dem Versuch . 1,5 pCt.
Nach 20 Stunden . 1,3 „

14. Versuch.

Vor dem Versuch . 1,5 pCt.
Nach 20 Stunden . 1,2 „

d) Speicheldrüsenpulverversuche.

1. Versuch.

Vor dem Versuch . . 3,7 pCt.
Nach 24 Stunden . . 3,7 „
„ 48 „ . . 3,7 „
„ 72 „ . . 3,7 „

2. Versuch.

Vor dem Versuch . . 3,7 pCt.
Nach 24 Stunden . . 3,7 „
„ 48 „ . . 3,7 „
„ 72 „ . . 3,6—3,7 pCt.

3. Versuch.

Vor dem Versuch . . 3,7 pCt.
Nach 24 Stunden . . 3,7 „
„ 48 „ . . 3,7 „
„ 72 „ . . 3,6 „

e) Nebennierenpulverversuche.

1. Versuch.

Vor dem Versuch . . 5,0 pCt.
Nach 24 Stunden . . 5,0 „
„ 48 „ . . 5,0 „

2. Versuch.

Vor dem Versuch . . 5,0 pCt.
Nach 24 Stunden . . 5,0 „
„ 48 „ . . 5,0 „

3. Versuch.

Vor dem Versuch . . 5,0 pCt.
Nach 24 Stunden . . 5,0 „
„ 48 „ . . 4,9—5,0 pCt.

f) Schilddrüsenpulverversuche.

1. Versuch.

Vor dem Versuch . . 5,0 pCt.
Nach 24 Stunden . . 4,8—4,9 pCt.
„ 48 „ . . 4,9 pCt.

2. Versuch.

Vor dem Versuch . . 5,0 pCt.
Nach 24 Stunden . . 4,9 „
„ 48 „ . . 4,8—4,9 pCt.



B. Versuche mit Gemischen von Organpulvern.

a) Pankreas-Muskelpulvergemischversuche.

1. Versuch.

Vor dem Versuch . . 4,8 pCt.
Nach 1 Stunde . . . 4,8 „
„ 24 Stunden . . 3,8 „
„ 48 Stunden . . 3,3 „

2. Versuch.

Vor dem Versuch . . 4,8 pCt.
Nach 24 Stunden . . 4,2 „
„ 48 „ . . 3,2 „
„ 72 „ . . 3,0 „

3. Versuch.

Vor dem Versuche . . 4,1 pCt.
Nach 1 Stunde . . . 4,1 „
„ 24 Stunden . . 3,9 „
„ 48 „ . . 3,4 „
„ 72 „ . . 3,4 „

4. Versuch.

Vor dem Versuch . . 4,3 pCt.
Nach 24 Stunden . . 3,4 „
„ 48 „ . . 3,3 „
„ 72 „ . . 3,3—3,4 pCt.

5. Versuch.

Vor dem Versuch . . 4,2 pCt.
Nach 24 Stunden . . 3,2 „

6. Versuch.

Vor dem Versuch . . 4,2 pCt.
Nach 24 Stunden . . 3,3 „

b) Leber-Pankreaspulverversuch.

1. Versuch.

Vor dem Versuch . . 4,1 pCt.
Nach 1 Stunde . . . 4,0 „

2. Versuch.

Vor dem Versuch . . 3,7 pCt.
Nach 24 Stunden . . 3,7 „
„ 48 „ . . 3,5—3,6 pCt.
„ 72 „ . . 3,6 pCt.

3. Versuch.

Vor dem Versuch . . 3,7 pCt.
Nach 24 Stunden . . 3,6 „
„ 48 „ . . 3,6—7 pCt.
„ 72 „ . . 3,7 pCt.

4. Versuch.

Vor dem Versuch . . 3,7 pCt.
Nach 24 Stunden . . 3,6—7 pCt.
„ 48 „ . . 3,6 pCt.
„ 72 „ . . 3,3—3,4 „ (?)!

c) Leber-Schilddrüsenpulverversuche.

1. Versuch.

Vor dem Versuch . . 5,0 pCt.
Nach 24 Stunden . . 5,0 „
„ 48 „ . . 4,9 „

d) Pankreas-Muskel-Leberpulverversuch.

1. Versuch.

Vor dem Versuch . . 4,1 pCt.
Nach 1 Stunde . . . 4,1 „
„ 24 Stunden . . 3,9 „
„ 48 „ . . 3,3 „
„ 72 „ . . 3,2 „

e) Pankreas-Muskel-Schilddrüsenpulverversuch.

1. Versuch.

Vor dem Versuch . . 4,2 pCt.
24 Std. nach d. Versuch 3,6 „

2. Versuch.

Vor dem Versuch . . 4,2 pCt.
Nach 24 Stunden . . 3,4 „

II. Lävulose-Versuche.

A. Versuche mit dem Acetonpulver eines einzigen Organes.

a) Muskelpulverversuche.

1. Versuch.

Vor dem Versuch . .	7,4 pCt.
Nach 1 Stunde . . .	7,4 „
„ 24 Stunden . .	7,4 „
„ 48 „ . .	7,4 „

2. Versuch.

Vor dem Versuch . .	6,8 pCt.
Nach 1 Stunde . . .	6,8 „
„ 24 Stunden . .	7,0 „ ?
„ 48 „ . .	6,9 „

3. Versuch.

Vor dem Versuch . .	6,8—(6,9) pCt.
Nach 1 Stunde . . .	6,8 pCt.
„ 24 Stunden . .	6,9 „
„ 48 „ . .	6,8 „

b) Pankreaspulverversuche.

1. Versuch.

Vor dem Versuch . .	7,6 pCt.
Nach 1 Stunde . .	7,6 „
„ 24 Stunden . .	7,6 „
„ 48 „ . .	7,6 „

2. Versuch.

Vor dem Versuch . .	7,6 pCt.
Nach 1 Stunde . .	7,6 „
„ 24 Stunden . .	7,6 „
„ 48 „ . .	7,6 „

3. Versuch.

Vor dem Versuch . .	7,0 pCt.
Nach 1 Stunde . .	7,0 „
„ 24 Stunden . .	7,0 „
„ 48 „ . .	7,2 „ (?)

c) Leberpulverversuche.

1. Versuch.

Vor dem Versuch . .	7,6 pCt.
Nach 1 Stunde . .	7,6 „
„ 24 Stunden . .	7,0 „
„ 48 „ . .	7,1 „

2. Versuch.

Vor dem Versuch . .	7,6 pCt.
Nach 1 Stunde . .	7,1 „
„ 24 Stunden . .	7,2 „
„ 48 „ . .	7,2 „

3. Versuch.

Vor dem Versuch . .	7,6 pCt.
Nach 1 Stunde . .	7,6 „
„ 24 Stunden . .	7,4 „
„ 48 „ . .	7,4 „

4. Versuch.

Vor dem Versuch . .	7,6 pCt.
Nach 1 Stunde . .	7,6 „
„ 24 Stunden . .	7,4 „
„ 48 „ . .	7,4 „

5. Versuch.

Vor dem Versuch . .	7,2 pCt.
Nach 24 Stunden . .	7,3 „ ?
„ 48 „ . .	7,2 „ ?
„ 72 „ . .	7,1 „ ?
„ 96 „ . .	7,2 „ ?

6. Versuch.

Vor dem Versuch . .	7,2 pCt.
Nach 24 Stunden . .	7,4 „
„ 48 „ . .	7,2 „ ?!
„ 72 „ . .	7,2 „

d) Speicheldrüsenpulverversuche.

1. Versuch.

Vor dem Versuch . .	8,0 pCt.
Nach 24 Stunden . .	7,8 „
„ 48 „ . .	7,6 „

2. Versuch.

Vor dem Versuch . .	8,0 pCt.
Nach 24 Stunden . .	8,0 „
„ 48 „ . .	7,6 „



3. Versuch.

Vor dem Versuch . .	8,0 pCt.
Nach 24 Stunden . .	8,0 „
„ 48 „ . .	7,5 „

e) Schilddrüsenpulverversuche.

1. Versuch.

Vor dem Versuch . .	7,6 pCt.
Nach 24 Stunden . .	7,6 „
„ 48 „ . .	7,6 „

2. Versuch.

Vor dem Versuch . .	7,6 pCt.
Nach 25 Stunden . .	7,5—7,6 pCt.
„ 48 „ . .	7,6 pCt.

f) Nebennierenpulverversuch.

1. Versuch.

Vor dem Versuch . .	7,6 pCt.
Nach 24 Stunden . .	7,4 „
„ 48 „ . .	7,6 „

2. Versuch.

Vor dem Versuch . .	7,6 pCt.
Nach 24 Stunden . .	7,4 „
„ 48 „ . .	7,4 „

B. Versuche mit Gemischen von Organpulvern.

a) Pankreas-Muskelpulvergemischversuche.

1. Versuch.

Vor dem Versuch . .	8,4 pCt.
Nach 1 Stunde . .	8,4 „
„ 24 Stunden . .	8,4 „
„ 48 „ . .	8,6 „

2. Versuch.

Vor dem Versuch . .	7,4 pCt.
Nach 1 Stunde . .	7,4 „
„ 24 „ . .	7,4 „
„ 48 „ . .	7,6 „

3. Versuch.

Vor dem Versuch . .	7,2 pCt.
Nach 24 Stunden . .	7,1—7,2 pCt.
„ 48 „ . .	7,4 pCt. ?
„ 72 „ . .	7,2 „

4. Versuch.

Vor dem Versuch . .	6,8 pCt.
Nach 24 Stunden . .	6,8—6,9 pCt.

b) Pankreas-Leberpulvergemischversuche.

1. Versuch.

Vor dem Versuch . .	7,6 pCt.
Nach 1 Stunde . .	7,6 „
„ 48 Stunden . .	7,6 „
„ 72 „ . .	7,4 „ ?

2. Versuch.

Vor dem Versuch . .	7,2 pCt.
Nach 24 Stunden . .	7,1—7,2 pCt.
„ 48 „ . .	7,4 pCt. ?
„ 72 „ . .	7,2 „

3. Versuch.

Vor dem Versuch . .	7,2 pCt.
Nach 24 Stunden . .	7,2—7,3 pCt.
„ 48 „ . .	7,4 pCt. ?
„ 72 „ . .	7,3 „

4. Versuch.

Vor dem Versuch . .	7,2 pCt.
Nach 24 Stunden . .	7,1—7,2 pCt.
„ 48 „ . .	7,4 pCt.
„ 72 „ . .	7,3 „

c) Leber-Muskelpulvergemischversuche.

1. Versuch.

Vor dem Versuch . .	6,8 pCt.
Nach 24 Stunden . .	6,8 „

2. Versuch.

Vor dem Versuch . .	6,8 pCt.
Nach 24 Stunden . .	6,8 „

d) Leber-Schilddrüsenpulvergemischversuch.

Vor dem Versuch . .	7,6 pCt.
Nach 24 Stunden . .	7,6 „
„ 48 „ . .	7,6 „

e) Leber-Nebennierenpulverversuch.

Vor dem Versuch . .	7,6 pCt.
Nach 24 Stunden . .	7,4 „
„ 48 „ . .	7,5—7,6 pCt.

Wenn wir uns vor einer Besprechung der Ergebnisse der hier mitgetheilten Untersuchungen mit der Literatur beschäftigen, welche über die glykolytische Kraft der Gewebe vorliegt, so ist es interessant, zu sehen, wie abweichend sich die Ergebnisse der einzelnen Untersucher gerade auf diesem Gebiet verhalten.

Während Spitzer überhaupt allen Zellen des Körpers eine glykolytische Wirkung zuschreibt, hatte Claude Bernard das Blut ganz besonders in dieser Beziehung für befähigt gehalten.

Lepine spricht in erster Linie die Leukocyten als Träger der glykolytischen Kraft an.

Nach Kraus ist aber das Blut durchaus nicht allein im Stande, die gewaltigen Dextrosemengen des Körpers zu zerlegen.

Blumenthal, der wohl zuerst nach Art der Buchner'schen Hefepresssaftversuche mit Organen des Thierkörpers experimentirte, fand, dass Pankreas im Stande ist, Traubenzucker in Kohlensäure und Alkohol zu zerlegen. Umber, der Blumenthal's Versuche nachprüfte, führt aber diese CO_2-Entwickelung auf Mikroorganismenwirkung zurück. Aehnliche Resultate wie Blumenthal hatte Stoklasa in allen Versuchen, die er nicht nur mit Pankreas vornahm, sondern auch auf Muskel (auch Herzmuskel) und Leber ausdehnte. Simaczek ist derselben Ansicht. Doch scheinen die Resultate dieser Versuche nach Ansicht der Meisten durch Bakterienwirkung bedingt zu sein, da nicht auf die Keimfreiheit der Lösungen geachtet wurde — was ja, wie schon erwähnt, mit das Wichtigste ist und was erst das Resultat des Versuchs völlig eindeutig erscheinen lässt.

Aber auch die neueren Untersucher, die sehr sorgfältig gerade in der eben angedeuteten Richtung experimentirten, stimmen durchaus nicht in ihren Resultaten überein. Es sind dies Cohnheim, Rahel Hirsch, Arnheim und Rosenbaum.

Cohnheim experimentirte mit Presssäften in der Weise, dass er dieselben zu Traubenzuckerlösungen von bestimmtem Procentgehalt zusetzte, unter Luftdurchleitung im Wärmeschrank stehen liess, dann nach einer gewissen Zeit das Eiweiss coagulirte und den Zuckergehalt des hiervon gewonnenen Filtrats nach Pavy durch Titration mit ammoniakalischer Kupferlösung feststellte. Er fand so, dass weder



Muskel noch Pankreas für sich allein glykolytisch wirksam sind, und dass es zur Zerlegung des Traubenzuckers im thierischen Organismus des Zusammenwirkens beider Organe, Pankreas wie Muskel, bedürfe.

Rahel Hirsch, die Pankreas- und Leberbrei mit Traubenzuckerlösungen von bestimmtem Procentgehalt versetzte, ging so vor, dass sie nach Ablauf des Versuchs den Organbrei in mit saurem Kaliumphosphat angesäuertem Wasser kochte, die Flüssigkeit sammt Niederschlag auf ein bestimmtes Volumen brachte und dann abfiltrirte. Ein Theil dieses Filtrats ward nun zur Zuckerbestimmung durch Titration benutzt.

Rahel Hirsch fand, dass Lebergewebe in hohem Grade glykolytisch wirksam ist, d. h. Traubenzucker weitgehend chemisch verändern kann, dass diese Fähigkeit durch Zusatz von Pankreas, das seinerseits unwirksam sei, aber bedeutend gesteigert werde.

Arnheim und Rosenbaum benutzten sowohl das Presssaftverfahren, als auch die Methode der Organacetonpulver. Die Mengen des zerlegten Zuckers stellten sie einmal durch Wägung der entstandenen Kohlensäure fest, ein ander Mal durch Polarisation der Traubenzuckerlösung, deren Procentgehalt vor dem Versuch bestimmt war. Uebereinstimmend fanden sie, dass jedes Gewebe im Stande sei, wenn auch in geringem Maasse, Zucker zu zerlegen, dass diese Fähigkeit durch Pankreaszusatz aber bedeutend gesteigert wird.

Die Ergebnisse meiner eigenen nach dem Eingangs erwähnten Vorgehen mit Muskel, Leber, Pankreas, Speicheldrüse, Schilddrüse und Nebennieren ausgeführten Untersuchungen fielen, soweit die Versuche mit **Traubenzuckerlösungen** in Frage kommen, übereinstimmend aus.

Wenn hier und da, z. B. beim 2. Leberpulverversuch, nach 48 Stunden 4,5 pCt. und nach 72 Stunden 4,4 pCt. notirt, oder im ersten Pankreaspulverversuch nach 24 Stunden 3,2 pCt. und nach 48 Stunden wieder 3,4 pCt. verzeichnet wurden, so liegen diese kleinen Unterschiede, die übrigens nur ausnahmsweise vorhanden waren, innerhalb der Fehlergrenzen der Untersuchungsmethode.

Wie aus den oben angeführten Versuchen zu sehen ist, hatte keines der genannten Organe für sich allein die Fähigkeit, Traubenzucker zu zerlegen, mit Ausnahme des Pankreas. Die Abnahme des Zuckergehalts in den betreffenden Versuchen war jedoch quantitativ ausserordentlich gering, aber immerhin doch zu gleichartig und zu regelmässig, als dass sie gänzlich übersehen werden kann.

Eine besonders starke Traubenzuckerzerlegung fand sich aber in allen Versuchen, in denen Pankreas- und Muskelpulver vermischt waren und zwar einerlei, ob diese Organpulver allein oder mit einem dritten Organpulver (Leber, Schilddrüse, siehe Versuchsreihe) vergesellschaftet waren.

Daher komme auch ich zu dem Schluss, dass man bis jetzt annehmen muss — soweit der Reagenzglasversuch Lebensvorgänge erklären kann —, dass zu einer einigermaassen starken Zerlegung des Traubenzuckers im thierischen Organismus das Zusammenwirken zweier Organe nothwendig ist, nämlich Pankreas und Muskel, dass aber trotzdem Pankreassubstanz für sich allein, wie es scheint, eine wenn auch nur ganz minimale glykolytische Kraft besitzt.

Was nun das Verhalten der **Lävulose** im Contact mit den verschiedenen Organpulvern betrifft, so begegnen wir auch hier, wie bei den anderen Versuchen, oft Differenzen im Versuchsausfall von 0,1—0,2 pCt., die aber aus den oben genannten Gründen als innerhalb der Fehlergrenzen liegend zu betrachten sind. Berücksichtigt man dies, so ergaben die Versuche, dass Muskel, Pankreas, Schilddrüse, Nebenniere und auch die Gemische dieser Organpulver Lävulose nicht nennenswerth zu zerlegen vermochten. Jedenfalls liegen hier die Verhältnisse entschieden anders, wie bei den mit Traubenzuckerlösungen vorgenommenen Versuchen. Interessant war dabei allerdings, dass bei zwei Organpulvern regelmässig eine wenn auch nur ganz geringe, so doch merkbare, Abnahme des Zuckergehaltes festgestellt werden konnte, nämlich bei Leber und Speicheldrüse, und zwar schwankten hier die Unterschiede zwischen 0,2—0,5 pCt. Wenn es auch nicht angeht, aus meiner doch immerhin kleinen Anzahl von Versuchen der Leber und der Speicheldrüse eine besondere Stellung im Lävulosestoffwechsel des thierischen Organismus zu vindiciren, so scheinen mir die Versuche gerade aus dem Grunde einer weiteren Verfolgung werth, weil sich ein Gemenge derjenigen Organpulver, die für die Zerlegung der Dextrose besonders leistungsfähig erschienen, ganz und gar wirkungslos der Lävulose gegenüber erwiesen hat, nämlich Pankreas und Muskel.

Das Resultat meiner Untersuchungen ist also, dass im Gegensatz zur Dextrose die Lävulose weder von einem Pankreasmuskelgemisch, noch von einem Pankreasleber- oder Lebermuskelgemisch — die beiden letzteren sind ja nach meinen Untersuchungen allerdings auch der Dextrose gegenüber unwirksam — im geringsten angegriffen wird, dass also, wie H. Strauss sich auf dem vorjährigen Congress für innere Medicin ausdrückte, die der Lävuloseverarbeitung dienenden Vorrichtungen des Körpers auch hier der Beihilfe der Musculatur entbehren müssen und — ganz allgemein gesagt — isolirter dazustehen scheinen als diejenigen, welche der Dextrosezerlegung dienen, falls nicht — wofür bis jetzt kein Anhaltspunkt vorliegt — hier andere Apparate eintreten.

Diese eigenartige Stellung der Lävulose wird noch prägnanter,



wenn ich hinzufüge (cf. Verhandlungen des XXI. Congr. f. innere Med. Wiesbaden 1904), dass H. Strauss ausserdem noch gezeigt hat, dass ein Pankreasmuskelgemisch sowohl von den Hexosen die Galactose, als von den Pentosen die rechtsdrehende Arabinose in ähnlicher Weise wie die Dextrose zu zerlegen vermag.

Was nun die Leber selbst betrifft, so dürfte es von ganz besonderem Interesse sein, dass sie — was ja von vorneherein nach den Sachs'schen Versuchen zu vermuthen war — in der That, wenn auch nur in ganz geringem Grade, lävulolytisch zu wirken scheint. Aehnliches fand sich auch bei den Speicheldrüsenversuchen. Leider konnten aus äusseren Gründen keine Leberspeicheldrüsengemischversuche unternommen werden.

Am Schlusse dieser Arbeit sei es mir erlaubt, Herrn Geheimrath Senator für die Erlaubniss in dem Laboratorium der III. medicinischen Klinik arbeiten zu dürfen, sowie Herrn Professor H. Strauss für die Anregung und Unterstützung bei dieser Arbeit meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literatur.

Die Literatur über hepatogene Lävulosurie ist bei Chajes, Deutsche med. Wochenschr. 1904 No. 19 angegeben. Neu hinzugekommen sind die Arbeiten von Umber in der Salkowski-Festschrift (Berlin, A. Hirschwald 1904) und von de Rossi (Ref. im Biochem. Zentralbl. 1905).

Von den Arbeiten über die Wirkungen der Organfermente sind diejenigen von O. Cohnheim, sowie von Arnheim und Rosenbaum in der Zeitschr. f. physiol. Chemie 1903 bezw. 1904 und diejenige von Rahel Hirsch in Hofmeister's Beiträgen Bd. IV. erschienen. In den betr. Arbeiten ist die übrige Literatur angegeben.



XXXV.

Aus dem Augusta-Hospital zu Cöln a. Rh. (Abth. Prof. Dr. Minkowski).

Ungewöhnliche Dilatation des Herzens und Ausfall der Vorhofsfunction.

Von

Dr. **G. Müller,**

früherem Assistenzarzt.

Der Fall, der zur folgenden Mittheilung Anlass giebt, ist zunächst bemerkenswerth durch die ungewöhnliche Grösse des Herzens, wie sie wohl selten zur Beobachtung gekommen sein dürfte. Der klinische Verlauf des Falles und der anatomisch-pathologische Befund sind vielleicht von Interesse im Hinblick auf einige heut zu Tage discutirte Fragen.

Patient F . ., der am 24. September 1903 im Alter von 39 Jahren ad exitum kam, befand sich schon seit einer Reihe von Jahren, seit 1895 vorübergehend, seit 1898 ständig — von ganz kurzen Intervallen abgesehen — im Augusta-Hospital in Beobachtung und Behandlung. Von Beruf Maurerhandlanger, musste er einige Zeit schon vor seinem Eintritt ins Krankenhaus das Handwerk aufgeben. Bis 1889 erfreute sich Patient eines völligen Wohlbefindens. Frühere Krankheiten hat er nicht durchgemacht. Keine Lues. Seit 1889 fiel Patient zunächst ein sich öfter einstellendes Herzklopfen im Verein mit Athemnoth bei Anstrengungen auf; dazu gesellte sich bald darauf ein periodisches Auftreten von Schmerzen in der Herzgegend. Diese Beschwerden steigerten sich allmälig bis zu seinem Eintritt in das Hospital im Jahre 1895.

Status vom 11. Jan. 1895: Mittelgrosser, kräftig gebauter Patient von gutem Ernährungszustand. Leichte Cyanose der Lippen und Finger, subicterische Färbung der Haut und der Scleren. Geringe Dyspnoe. Keine Oedeme.

Cor: Die r. Herzgrenze überragt um 3 Finger den r. Sternalrand; nach oben beginnt die Herzdämpfung ungefähr vom III. Rippenknorpel, die Herzspitze reicht bis zum VI. Intercostalraum; Spitzenstoss, diffus, 1 Finger breit ausserhalb der l. Mammillarlinie. Herzaction leicht unregelmässig, nicht besonders frequent.

Die Auscultation ergiebt an der äussersten Herzspitze ein lautes systolisches Geräusch; im VI. Intercostalraum neben dem systolischen auch ein lautes präsystolisches Geräusch. Nach der Basis hin werden die Geräusche immer leiser. Der II. Aortenton stark klappend, der II. Pulmonalton leicht accentuirt.

Lungenbefund: R. h. o. tympanitische Dämpfung; über derselben lautes bronchiales Athmen zu hören. Sonst überall normales vesiculäres Athmen.

Abdomen nicht aufgetrieben, weich; kein Ascites.

Leber überragt um 2 Finger den Rippenbogen in der r. Mammillarlinie; druckempfindlich.

Milz o. B.

Puls mittelkräftig, leicht unregelmässig, 92.

Temperatur 36,9.

Urin frei von Eiweiss und Zucker.

Die klinische Diagnose lautete: Stenosis et Insufficientia ostii venosi sinistri.

Therapeutisch wurde Digitalis, Coffein, Campher, Jodkali verabfolgt.

Patient erholte sich sehr rasch. Ausser den nur anfallsweise auftretenden cardialen Schmerzen und der vorübergehenden Athemnoth hatte Patient im Verlaufe der Beobachtungszeit keine grösseren Beschwerden, so dass er meistens frei herumgehen und auf der betreffenden Station Wärterdienste versehen konnte.

Im December 1898 überschritt die r. Herzdämpfung die r. Mammillarlinie um 2 Finger, während der Spitzenstoss im VII. Intercostalraum um 3 Finger die l. Mammillarlinie überragt. Die Herzaction ist regelmässig. Der auscultatorische Befund wie oben.

Der Leberrand reicht bis in Nabelhöhe.

Im October 1899 plötzliches Erblinden des l. Auges. (Embolie der Art. cent. retinae?)

Im Jahre 1902 erreichte die Herzspitze die vordere l. Axillarlinie; nach oben hin reichte die Dämpfung bis zum II. Intercostalraum, wo links vom Sternum ein diastolischer Shock zu fühlen war. Die r. Herzgrenze schneidet ungefähr mit der hinteren r. Axillarlinie ab. Am Halse sind die Venen deutlich gefüllt und zeigen systolische Pulsationen. Auscultatorisch ist an der Spitze ausser dem lauten systolischen Geräusch kein präsystolisches, sondern nur ein rein diastolisches zu hören. Der II. Aortenton klappend und laut, der II. Pulmonalton verstärkt. Herzaction regelmässig, von mittlerer Frequenz. Im Epigastrium deutliche systolische Einziehungen; am r. Rippenbogen deutliche Stokes'sche Furche. Die Leber reicht ca. 2 Finger breit unterhalb des Nabels.

Einige Wochen vor dem Tode hatte das Bild sich folgendermaassen verändert (21. Juli 1903):

Ueber den Lungen h. r. u. über handbreite Dämpfung mit abgeschwächtem Athmen und aufgehobenem Pectoralfremitus. Diese Dämpfung geht nach vorn in die Herzdämpfung über, indem die obere Dämpfungsgrenze den Scapularwinkel streift, um allmälig nach vorn bis zum II. r. und l. Intercostalraum emporzusteigen; vom II. l. Intercostalraum geht die Dämpfung im leichten Bogen in die l. Achselhöhle, wo im VII. Intercostalraum an der hinteren Axillarlinie der diffuse kräftige Spitzenstoss zu fühlen ist. Ueber der ganzen Dämpfung ist ein systolisches Schwirren zu fühlen. Deutliche systolische Venenpulsationen am Halse. Die Auscultation ergiebt über dem ganzen gedämpften Bezirk ein lautes systolisches und diastolisches Geräusch. Das Herz nimmt die ganze Circumferenz des Thorax mit Ausnahme der zwischen der l. hinteren Axillarlinie und Wirbelsäule gelegenen Partie ein. Der Puls ist mittelkräftig, regelmässig, 80.

Dicht unterhalb des r. Rippenbogens tiefe Stokes'sche Furche; der obere Leberrand ist deutlich zu palpiren; der untere Leberrand erreicht die Spina iliaca ant. sup. dextra, ist deutlich zu fühlen. Die Leber ist leicht druckempfindlich.

Die Milz ist percutorisch nicht vergrössert, nicht palpabel.

Ascites mit Sicherheit nicht nachzuweisen.

Urin eiweissfrei.

Geringes Knöchelödem.

3 Wochen vor dem Tode traten zunehmende Athemnoth und Cyanose, häufigere Unregelmässigkeit der Herzaction ein; starke Oedeme an den Unterschenkeln und





Ascites stellten sich ein, ferner Venectasien auf der vorderen Brustwand. Im Urin deutliche Eiweisstrübung.

Die früher mit so günstigem Erfolge angewandte Digitalismedication vermochte nichts mehr auszurichten. Ungefähr 3 Wochen nach Auftreten der bedeutenderen Compensationsstörungen erfolgte der Tod.

Die Autopsie ergab Folgendes:

In der Bauchhöhle 2 Liter trüber, sanguinolenter Flüssigkeit. Die Leber reicht bis zur Spina iliaca sup. dextra. Zwerchfellstand: VI. Intercostalraum beiderseits. Die Lungen sind stark retrahirt; vom III. Intercostalraum ab wird der Thorax nur vom Herzen eingenommen. Unter dem Manubrium sterni stehen die Lungen 7 cm auseinander. Die Breite des Herzens beträgt 28 cm an der breitesten Stelle, die Höhe bis zum Abgang der grossen Gefässe 17 cm. Rechts bestehen Adhäsionen nach dem Zwerchfell und der Pleura mediastinalis. Pericard theilweise verwachsen; die Adhäsionen lassen sich ablösen. Im Pericard seröse, leicht blutige Flüssigkeit in geringer Menge, ca. 100 ccm. Der Sack wird in ganzer Ausdehnung vom Pericard gebildet. Nach Eröffnung des Pericards zeigt sich, dass der grösste Theil des vorliegenden Herzens dem r. Vorhof entspricht. Die Atrioventriculargrenze verläuft senkrecht von oben nach unten, entsprechend der l. Linea sternalis. Die Ventrikel erscheinen erweitert, besonders der rechte. Die ganze rechte Seite wird von den Vorhöfen eingenommen. Das linke Herzohr liegt in der Medianlinie und hat eine Länge und Breite an der Basis von ca. 6 cm. Die Vena cava sup. mündet an der vorderen Fläche. (Die Vena cava sup. und inf. werden abgebunden, ebenso die anderen zum Herzen führenden Gefässe.) Das mit Blut gefüllte Herz wiegt 4900 g; Gewicht des vom Blut entleerten Herzens 700 g; somit befanden sich über 4 Liter Blut in dem Herzen.

Maasse des mit Blut gefüllten Herzens: Breite 29 cm, Höhe 23 cm, Vorhöfe 20 cm, l. Herzohr 6 cm breit an der Basis.

Der l. Vorhof ist besonders erweitert. Nach Eröffnung des l. Vorhofes zeigt sich, dass der Hohlraum wesentlich von diesem gebildet wird. Der l. Vorhof erscheint als ein dünner Sack, an dessen innerer Fläche einige atheromatöse Geschwüre mit Kalkablagerungen liegen. Die Mitralklappe ist stenosirt, jedoch für einen Finger durchgängig; knochenharte verkalkte Einlagerungen.

Der r. Vorhof ist auch erheblich erweitert (über Faust gross).

Das Tricuspidalostium erweist sich für 3 Finger bequem durchgängig. Durchmesser ca. 6 cm.

R. Ventrikel dilatirt; Ventrikelwand 5 mm.

L. Ventrikel nicht dilatirt; Ventrikelwand 9 mm.

Anatomische Diagnose: Mitralstenose und relative Insufficienz der Tricuspidalis; enorme Dilatation beider Vorhöfe.

Stauungsleber, Stauungsmilz, Stauungsnieren, einige Infarcte.

Die mikroskopische Untersuchung der z. Th. mit Haemalaun-Eosin, z. Th. nach van Gieson gefärbten Präparate ergiebt:

Linker Vorhof: Die genaue Durchmusterung der Präparate des l. Vorhofes ergiebt als alleinigen und ausschliesslichen Befund: fibröses zellarmes Bindegewebe. An keiner Stelle ist von Muskulatur etwas zu entdecken. Was die Gefässe anlangt, so konnten wir uns von einer an verschiedenen Stellen deutlichen Verdickung der Intima und Media überzeugen; eine Wucherung der Adventitia war nicht zu constatiren, da die ganze Vorhofswandung fibrös entartet ist und die Gefässe vollständig in Bindegewebe eingehüllt sind.

Linker Ventrikel: Was uns hier besonders auffällt, ist die mächtige bindegewebige Hülle, in welche die Gefässe eingefasst sind, die z. Th. sehr spärliche Muskulatur durchziehen. Auch von dem theilweise verdickten Epicard ziehen bindegewebige Züge in das Myocardium. An einigen Stellen erscheint dasselbe normal;

die Kerne sind gut gefärbt, die Querstreifung deutlich zu sehen. Von dem perivasculären Bindegewebe sieht man Streifen zwischen die Muskelbündel und z. Th. zwischen die einzelnen Muskelzellen ziehen, diese auseinander drängend. Nirgends waren Rundzellen in grösserer Anhäufung zu entdecken. Die Gefässlumina erscheinen verkleinert, die Media und Adventitia mächtig gewuchert.

Dieselben Verhältnisse sind im rechten Ventrikel zu beobachten.

Im rechten Vorhofe sehen wir keine so weit vorgeschrittene bindegewebige Wucherung, wie im linken; hier und da erblickt man einige Muskelzellen in dem bindegewebigen Felde entweder vereinzelt oder in kleineren Gruppen auftretend.

Im Wesentlichen handelt es sich bei dem Herzen um eine Mitralstenose mit enormer Dilatation des linken Vorhofes. Die hart umränderte, schlitzförmige Oeffnung des linken venösen Ostiums bedingte auch eine Insufficienz der Klappe. Das Herz zeigt eine beträchtliche Gewichtszunahme, wenn wir es mit den von W. Müller[2]) und C. Hirsch[3]) ermittelten, mit dem Körpergewicht in Beziehung gebrachten Werthen vergleichen. Einem Körpergewicht von 60—70 kg soll ein absolutes Herzgewicht von 297,2 g entsprechen. Das Körpergewicht unseres Patienten betrug 65 kg. Gewicht des Herzens (nach Abrechnung von 10 pCt. für das Abpräpariren des pericardialen Fettes) = 620 g. Wir haben es somit mit einer die Norm um über das Doppelte überschreitenden Gewichtszunahme zu thun. Der linke Ventrikel ist an der Gewichtszunahme nicht betheiligt; er ist nicht dilatirt und zeigt eine Wanddicke von 9—10 mm. Wesentlich ist aber die Gewichtszunahme des rechten Ventrikels; derselbe, obgleich mächtig dilatirt, zeigt eine Dickenzunahme seiner Wandung um 2 mm. Nicht unbeträchtlich ist nun aber das Gewicht beider Vorhöfe, insbesondere aber das des linken; diese haben an Masse bedeutend zugenommen, da sie bei normaler Wandstärke eine gegen die Norm colossale Ausweitung zeigen. Auf Grund dieses Befundes können wir nach C. Hirsch[1]) auf eine vorwiegende Mitralstenose schliessen. Bei vorwiegender Stenose der Mitralis hat nämlich der linke Ventrikel annähernd normales Gewicht; weiter sollen der linke Vorhof und der rechte Ventrikel in diesem Falle hohe Werthe in Bezug auf Massenzunahme zeigen. Nur in den Fällen, wo sich klinisch eine relative Insufficienz der Tricuspidalis feststellen liess, fand Hirsch auch eine Hypertrophie des rechten Atriums vor.

Nach dem Ergebniss der mikroskopischen Untersuchung handelte es sich ferner in unserem Falle um einen eminent chronischen, das ganze Herz, insbesondere aber die linke Herzhälfte in Mitleidenschaft ziehenden Process, um eine sog. chronische Myocarditis. Für diese diffuse

1) Dehio, Myofibrosis cordis. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 62.

2) Müller, Wilhelm, Die Massenverhältnisse des menschlichen Herzens. Hamburg u. Leipzig 1883.

3) Hirsch, C., Ueber die Beziehungen zwischen dem Herzmuskel und der Körpermusculatur und über sein Verhalten bei Herzhypertrophie. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 64.



ausgesprochene Vermehrung des intramusculären Bindegewebes des Herzens, wie des interstitiellen dürften nur zwei Krankheitsbilder in Betracht kommen, nämlich die Myofibrosis cordis[1]) (Dehio) und die Arteriosklerose. Zur Annahme der Arteriosklerose haben wir uns entschlossen — von den atheromatösen Plaques im Anfangstheil der Aorta abgesehen — wegen des Befundes im linken Vorhof und der linken Art. coron. In dem mächtig erweiterten linken Vorhof sind zahlreiche verkalkte Stellen bis zu Pfennigstückgrösse vorhanden; ebenfalls im Anfangstheil der Art. coron. sin. sehen wir einige atheromatöse Geschwüre.

Was bei dem Herzen besonders auffällt, ist die ungewöhnliche Dilatation und Grösse des linken Vorhofes, der als mächtiger Sack von über Kindskopfgrösse imponirt. In Betreff einer so enormen Ausweitung des linken Vorhofes haben wir in der diesbezüglichen Literatur nur sehr spärliche Angaben finden können. Bei einem Fall, wo Verdacht auf Erguss im Herzbeutel bestand, haben Isambard Owen und Fenton[2]) einen linken Vorhof vorgefunden, der 900 ccm Flüssigkeit zu fassen vermochte. Dies immerhin schon beträchtliche Volumen wurde in unserem Falle bedeutend übertroffen; unser erweiterter linker Vorhof enthielt über $2^1/_2$ Liter Blut. Eine Dilatation des linken Vorhofes kommt zu Stande bei Stenose und Insufficienz des linken venösen Ostiums. Jedoch war in unserem Falle die Stenose nicht so bedeutend — war doch die Klappe für 1 Finger durchgängig — als dass sie eine solch hochgradige Erweiterung des linken Atriums zu erklären im Stande wäre. Wahrscheinlich dürfte ausser dem Vitium noch ein anderer Factor mitgewirkt haben, nämlich die Myocarditis. Diese hatte in unserem Falle besonders die linke Herzhälfte betroffen und vorzugsweise den linken Vorhof, dessen Wandung von Musculatur gänzlich frei war. Durch die interessanten Versuche von Samuelson[3]) wissen wir, dass bei Verschluss der linken Arteria coron. der linke Vorhof ad maximum erweitert zu einer prallen, schimmernden Blase wird. An dem arteriosklerotischen Process, der, wie bekannt, mit Vorliebe die linke Kranzarterie befällt, haben sich in unserem Falle insbesondere die Nebenäste der linken Coronararterie betheiligt. Durch die periarterielle Verdichtung, Wucherung der Media und Proliferation der Intima an den kleineren Gefässen kommt es zu Ernährungsstörungen, zur Zerstörung des Parenchymgewebes und Ersatz desselben mit Bindegewebe. Den Grund dafür, dass der myocarditische Process im linken Vorhof sich bedeutender gestaltete, als im linken Ventrikel dürften wir wohl in der geringeren Wandstärke und geringerem Muskelreichthum suchen; ferner soll sich nach Wit-

1) Hirsch, l. c.

2) Deutsche med. Wochenschr. 1901.

3) Samuëlson, Ueber den Einfluss der Coronararterienverschliessung auf die Herzaction. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. II.



wicki's[1]) Ansicht der linke Vorhof in Bezug auf Dehnung als viel nachgiebiger erweisen, als alle übrigen Herztheile.

Auffallend ist es, dass ein Individuum, dessen Herz über die Hälfte der Gesammtblutmenge in sich zu fassen im Stande war, ohne beträchtliche Circulationsstörungen eine Reihe von Jahren zu leben.

Durch den anatomischen Befund im linken Vorhof werden wir gezwungen anzunehmen, dass das linke Atrium an der Contraction des Herzens sich nicht betheiligte. Ebensowenig dürfte sich der rechte Vorhof contrahirt haben; von dem anatomischen Befunde abgesehen, bestand über der ganzen Ausdehnung der Herzdämpfung ein systolisches Schwirren und an den Halsvenen wurde ein systolischer und kein präsystolischer Venenpuls constatirt. Trotzdem nun beide Vorhöfe für die Herzarbeit vollständig ausgeschaltet waren, so erfolgte die Blutversorgung von Seiten des linken Ventrikels in hinreichendem Maasse; hierfür spricht der gute, kräftige Puls, der hohe Blutdruck (ca. 180 mm Hg), das Fehlen von Oedemen. Zwei Factoren dürften in Betracht kommen, um den günstigen Füllungszustand der Arterien bei bestehender Mitralstenose zu erklären, nämlich die active Diastole und das compensatorische Eingreifen des rechten Ventrikels; von einer stärkeren Contraction des linken Vorhofes, die weiter in Frage kommen könnte, müssen wir hier absehen, da die contractile Substanz in dem Vorhof vollständig fehlt. Unter activer Diastole verstehen wir den in dem linken Ventrikel durch Uebergang in die Diastole erzeugten negativen Druck, der ansaugend auf das im Vorhof enthaltene Blut wirken soll. Die Vorhofsentleerung erfolgt normaler Weise in 3 Phasen[2]); zuerst wirkt der sich erweiternde linke Ventrikel ansaugend auf den Vorhofsinhalt, dann strömt das aus den Lungen continuirlich zufliessende Blut in die gleichzeitig erschlaffte Vorkammer und Kammer, und zuletzt presst der sich contrahirende Vorhof seinen Inhalt in den Ventrikel. Im Sinne der activen Diastole dürfte in unserem Falle die Umwandlung des präsystolischen Geräusches in ein diastolisches über dem linken venösen Ostium angeführt werden. So lange nämlich der Vorhof durch kräftige Contraction sich seines Inhaltes entledigen konnte, hörte man ein präsystolisches, mit der Contraction des linken Ostiums zusammenfallendes Geräusch. Nachdem jedoch durch den myocarditischen Process die Contractionsfähigkeit des linken Vorhofes aufgehoben war, so musste das präsystolische Geräusch einem diastolischen Platz machen, als Ausdruck der verstärkten Saugwirkung des linken Ventrikels. Die Auffassung der compensatorischen activen Diastole ist in neuerer Zeit an-

1) Witwicki, R., Zur Frage von den functionellen Erkrankungen des Herzens nach seinen einzelnen Höhlen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 27.

2) D. Gerhardt, Ueber die Compensation von Mitralfehlern. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 45.



gegriffen und lebhaft bekämpft worden. So bestreitet Gerhardt[1]), gestützt auf genaue anatomische und klinische Untersuchungen, vollständig diese compensatorische Saugwirkung des linken Ventrikels bei Mitralstenose. Auf Grund seiner experimentellen Forschungen kommt er zu dem Resultat, dass eine von Seiten des rechten Ventrikels gesteigerte Arbeit das durch die Mitralstenose gesetzte Hinderniss zu compensiren vermag. Die bei diesem Klappenfehler regelmässig vorkommende Hypertrophie des rechten Ventrikels deutet er als echte Compensationserscheinung. In einem solchen Falle, wie dem unsrigen, wo die Anforderungen an die Arbeit des rechten Ventrikels so bedeutende waren, und wo das Volumen des rechten Ventrikels im Vergleich zum linken Vorhof als ein geringes zu bezeichnen war, kann man sich schwer vorstellen, dass ohne Mitwirkung der activen Diastole die Compensation erfolgt ist. So lange das rechte venöse Ostium schlussfähig war, mag wohl vorzugsweise die vermehrte Arbeit des rechten Ventrikels ausgereicht haben; aber mit dem Auftreten der Tricuspidalinsufficienz wird wohl auch der activen Diastole eine wichtigere compensatorische Rolle zugefallen sein[2]).

Ein weiterer bemerkenswerther und auffallender Befund in dem klinischen Bilde ist die nahezu ungetrübte Regelmässigkeit in der Schlagfolge des Herzens. Zunächst bestand in unserem Falle eine Mitralstenose; dieser Herzfehler liefert, wie bekannt, das grösste Contingent für Pulsirregularität und Inaequalität. Dazu kommt noch die myocarditische Herzwanddegeneration, von welcher das Herz in toto betroffen war. Myocarditis und Pulsirregularität sind mit einander eng verknüpfte Begriffe; die Arhythmie bildet häufig genug das einzige Symptom einer Myocarditis. Weiterhin haben sich die Vorhöfe an der Herzcontraction nicht betheiligt. Trotzdem nun diese Herztheile vollständig von der gemeinsamen Contractionsarbeit ausgeschaltet waren, konnte eine länger andauernde Arhythmie während der ganzen Beobachtungszeit nicht constatirt werden.

Dieser Befund widerspricht zunächst der Anschauung Radasewsky's[3]), der die Muskelerkrankung der Vorhöfe genau studirt hat. Nach dem Autor ist eine Pulsirregularität ein pathognomonisches Zeichen für Vorhofsdegeneration, während bei Ventrikelerkrankung mit erhaltener Vorhofsmuskulatur die Rhythmicität eine normale sein soll.

Es könnte ferner scheinen, dass dieser auffällige Befund mit den

1) Gerhardt l. c.

2) In Arbeiten allerneuesten Datums von Brauer und E. Ebstein wird die Wichtigkeit der activen Diastole bei der Herzfunction von Neuem betont und hervorgehoben. L. Brauer, Untersuchungen am Herzen. Verhdlg. des XXI. Congr. f. Inn. Med. 1904. — E. Ebstein, Die Diastole des Herzens. G. D. 1904. Heidelberg.

3) Radasewsky, Ueber die Muskelerkrankungen der Vorhöfe. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 27.



zur Zeit herrschenden Theorien über die Erregbarkeit des Herzens in Widerspruch steht. Die Frage der rhythmischen Thätigkeit ist noch immer strittig und harrt ihrer Lösung. Die ältere Lehre von Stannius geht dahin, dass die Rhythmicität des Herzens Centren untergeordnet wäre; nach dieser Anschauung liege das dominirende Centrum, von dem die anregenden Kräfte ausgingen, in den Vorhöfen. Kommt es nun auf irgend eine Weise zur Herabsetzung der Reizbarkeit in diesem Centrum, so übernimmt ein anderer Centrenbezirk die Oberleitung. Engelmann dagegen behauptet auf Grund seiner zahlreichen Untersuchungen, dass der Herzmuskel selbst die Anregungspunkte für die Herzrhythmik bilde. Nach Romberg, His und Krehl[1]) erfolgt die Ueberleitung auf dem Wege des sog. His'schen Bündels, Muskelzüge, die von der hinteren Hälfte der Vorhofsscheidewand entspringend, in die Kammerscheidewand ausstrahlen. In unserem Falle ist von Muskulatur im linken Vorhofe nichts zu entdecken, auch nicht an der Stelle des His'schen Bündels; im rechten Vorhof sind einige spärliche, von Bindegewebe vollständig eingeschlossene Muskelzellen vorhanden, und trotzdem war die Schlagfolge des Herzens eine regelmässige. Mit der Stannius-schen Centrentheorie liesse sich obiger Befund leicht vereinbaren: da nämlich die vom Vorhofe in der Norm erfolgende Erregung in Folge der bindegewebigen Degeneration der Vorhöfe ausgeblieben ist, so mussten die Ventrikel selbstständig die Oberleitung der Rhythmicität übernehmen.

In allerneuester Zeit sucht Bethe[2]), gestützt auf seine interessanten Versuche, den neurogenen Ursprung der Herzrhythmik zu vertheidigen; auch v. Basch[3]) steht nicht an, den feinen Nervennetzen, welche die Herzmuskulatur umspinnen, die Function eines Reflexapparates zukommen zu lassen.

Indessen dürfte die Thatsache, dass zur rhythmischen Herzcontraction die Ueberleitung von den Vorhöfen zum Ventrikel nicht unumgänglich nöthig ist, auch mit der myogenen Theorie — mit der sie beim ersten Anblick im Gegensatz zu stehen scheint — in Einklang zu bringen sein. Die normaler Weise vom Vorhof zum Ventrikel übergehenden Reize müssen nothgedrungen bei Vorhofserkrankung eine Veränderung erfahren, sei es, dass wir es mit bathmotropen, sei es mit dromotropen Wirkungen zu thun haben. Diese mannigfaltigen pathologischen Einflüsse müssen, da sie den Ventrikel unter abnormen Bedingungen treffen, auch abnorme Wirkungen hervorrufen; diese kommen zum Ausdruck in der

1) Romberg und His, Verhandlung. des IX. Congr. f. innere Med. — Krehl und Romberg, Ueber die Bedeutung des Herzmuskels und der Herzganglien für die Herzthätigkeit der Säugethiere. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. XXX.

2) Bethe, Allgem. Anatomie u. Physiologie des Nervensystems. Leipzig 1903.

3) S. v. Basch, Herzrhythmik und Herzarythmie. Pflüger's Arch. f. Physiol. Bd. 101. 1904.



Arhythmie. Nimmt nun der degenerative Process an Umfang immer zu und werden die den Reiz übertragenden Muskelfasern immer spärlicher, bis zu deren vollständigem Schwunde, so muss der Ventrikel — soll die Herzfunction überhaupt aufrecht erhalten bleiben — die Oberleitung der rhythmischen Herzthätigkeit übernehmen. Dass der Ventrikel in der That der Aufgabe der Automatie gewachsen ist und nöthigen Falls die Function der Rhythmicität übernehmen kann, ersehen wir aus den zahlreichen Experimenten, wonach gewisse Herztheile unter gewissen Bedingungen automatisch in wirksame Erregung treten können. Ich erinnere an die Versuche von Woolbridge und Tigerstädt[1]), welche die Contractionsfähigkeit der Ventrikel nach Abtrennung der Vorhöfe beweisen.

Das Verhalten der Herzaction in unserem Falle würde demnach Erklärung finden, wenn wir annehmen, dass, so lange die Leitung zwischen Vorhof und Ventrikel — wenn auch auf pathologisch verändertem Wege — noch besteht, eine Arhythmie als Folge der veränderten Reizübertragung zu Stande kommt; ist die musculäre Communication zwischen beiden Herztheilen vollständig aufgehoben, so kann der Ventrikel die Oberleitung der Rhythmicität mit regelmässiger Schlagfolge übernehmen.

---

1) Tigerstädt, Ueber die Bedeutung der Vorhöfe für die Rhythmik der Ventrikel des Säugethierherzens. Arch. f. Phys. Du Bois Reymond 1884.

XXXVI.

Aus dem bakteriologisch-mikroskopischen Laboratorium von Dr. med. C. S. Engel in Berlin.

Ueber das Verhalten der Knochenmarkszellen bei verschiedenen Krankheiten.

Von

Dr. **B. Wolownik,**

Assistenten am städtischen Krankenhause in Charkow.

Die Mannigfaltigkeit der Zellen in den Blutbildungsorganen hat schon wiederholt Veranlassung gegeben zu untersuchen, ob es möglich ist, zwischen der Zusammensetzung der Zellen der Blutbildungsorgane und bestimmten Krankheiten Beziehungen festzustellen. Es handelt sich hierbei hauptsächlich um die Fragen: Haben die Zellen der Blutbildungsorgane, speciell die des Knochenmarks, stets dieselbe Zusammensetzung bei einem und demselben Krankheitzustand, ändert sich vielleicht die Zusammensetzung der Knochenmarkzellen in verschiedenen Krankheiten, oder ist das Knochenmark unabhängig von der jedesmal bestehenden Krankheit. Wenn man die ziemlich zahlreiche Literatur, die sich mit dieser Frage beschäftigt, durchmustert, dann findet man, dass je nach der Methode, die die betreffenden Autoren bei ihren Untersuchungen angewendet haben, bald grösseres Gewicht auf die physikalische und chemische Beschaffenheit des Knochenmarks, bald mehr auf die morphologische Zusammensetzung der Zellen desselben gelegt worden ist. Da nun ausserdem diejenigen Autoren, welche ihr Augenmerk auf die morphologische Zusammensetzung des Knochenmarks gerichtet haben, sich nicht derselben Untersuchungsmethoden zu bedienen pflegten, so macht es häufig grosse Mühe herauszufinden, welche Zellformen ein Autor in einem bestimmten Falle gemeint hat. Besonders sind oft diejenigen Arbeiten schwer zu verstehen, welche vor Ehrlich geschrieben worden sind, das heisst bevor auf die verschiedenen Granulationen der weissen Blutkörperchen Gewicht gelegt worden ist.

Da die verschiedenen Granula in Schnittpräparaten bis auf die der eosinophilen Zellen schwer darstellbar sind, so haben diejenigen Untersucher, welche ihre besondere Aufmerksamkeit den verschiedenen Granulationen zugewendet haben, auf die Verwendung der Schnittpräparate verzichtet



und mit Quetschpräparaten gearbeitet. Freilich ist es auf diese Weise unmöglich, den localen Zusammenhang der Knochenmarkzellen zu einander festzustellen. Das relative Verhältniss der einzelnen Blutkörperchen lässt sich jedoch bis zu einem gewissen Grade erkennen.

Auch ich habe, da es mir darauf ankam festzustellen, ob die Zusammensetzung der Knochenmarkzellen bei einer und derselben Krankheit stets eine constante ist und ob verschiedene Krankheiten auch eine verschiedene Zusammensetzung derselben aufweisen, auf die Herstellung von Schnittpräparaten verzichtet und in folgender Weise Quetschpräparate hergestellt.

Es wurde stets ein und derselbe Knochen, und zwar eine Rippe, in einen Schraubstock geklemmt und durch Zusammenquetschen etwas von dem stets rothen Mark herausgedrückt. Von diesem wurde durch Auftupfen mit einem Deckglase etwas auf eine Kante desselben gebracht. Dieses mit Knochenmarkssubstanz beladene Deckgläschen wurde mit seinem Rande unter kleinem Winkel über ein zweites Deckgläschen hinübergezogen, sodass der scharfe Rand des oberen, schräg gehaltenen Gläschens, auf dem unteren nur eine dünne Schicht von Knochenmarkssubstanz zurückliess.

Wenn ich auch zugeben muss, dass diese Art der Herstellung der Präparate die Gefahr in sich schliesst, dass die fester zusammenhängenden Zellmassen des Knochenmarks schwerer auf die Fläche des unteren Deckgläschens gelangen als die leichter beweglichen Zellen, so ist doch anderseits, da ich alle Präparate stets nach derselben Methode herstellte, die Möglichkeit vorhanden, dass jedes der so hergestellten Präparate mit dem anderen, in der gleichen Weise gewonnenen, verglichen werden konnte.

Es sei gleich hier angeführt, dass ich nicht bloss das Knochenmark, sondern auch die Milz auf ihre Zellenzusammensetzung untersucht habe. Die Milzpräparate wurden in ähnlicher Weise wie die vom Knochenmark gewonnen. Endlich sei erwähnt, dass auch vom Leberblut Präparate hergestellt wurden.

Um vor Irrthümern möglichst sicher zu sein, habe ich verschiedene Fixirungs- und Färbungsmethoden angewendet. Von jedem Präparat wurden einige Deckgläschen auf der Kupferplatte fixirt, und zwar bei einer Temperatur von ca. 135° (etwa Xylolsiedetemperatur). Von den theils auf der Kupferplatte, theils in Alkohol fixirten Präparaten werden einige mit Ehrlich's Triacid, andere mit Eosin-Methylenblau nach Engel[1]) gefärbt, andere endlich nach der Methode von May-Grünwald[2]) behandelt.

Gehen wir nun zu den einzelnen Zellformen über, welche wir im Knochenmark gefunden haben, so waren die hämoglobinhaltigen Zellen getrennt von den hämoglobinfreien zu beschreiben. Den kernlosen rothen Blutkörperchen wurde keine besondere Beachtung geschenkt, weil nach

1) Engel, Leitfaden zur klinischen Untersuchung des Blutes. Berlin 1902.
2) May und Grünwald, Centralbl. f. innere Med. 1902. No. 11.



meiner Ansicht der Blutreichthum der Blutbildungsorgne, speciell der des Knochenmarks von zu viel Zufälligkeiten abhängig ist.

Was die kernhaltigen rothen Blutkörperchen betrifft, welche bekanntlich im Jahre 1868 zu gleicher Zeit von Bizzozero[1]) und Neumann[2]) im Knochenmark entdeckt worden sind, so habe ich dieselben erstens bezüglich ihrer Grösse, zweitens in Bezug auf die Färbbarkeit ihres Protoplasmas untersucht. Die kernhaltigen rothen Blutkörperchen des Knochenmarks hatten fast ohne Ausnahme die Grösse von normalen Erythrocyten. In den von mir untersuchten Fällen konnte ich fast niemals so grosse Erythroblastenformen antreffen, wie sie von Grawitz[3]) als Erythroblasten des normalen menschlichen Knochenmarks beschrieben sind. Was die Färbbarkeit des Protoplasmas betrifft, so muss ich mich den Autoren anchliessen, welche behaupten, dass die grosse Mehrzahl der kernhaltigen rothen Blutkörperchen des Knochenmarks polychromatisch ist.

Auf eine Eigenthümlichkeit, welche mir bei den kernhaltigen rothen Blutkörperchen besonders auffiel, muss ich noch zu sprechen kommen. Es sind dies die Kerne der kernhaltigen rothen Blutkörperchen. Diese zeigten in der grossen Mehrzahl der Fälle eine Verdichtung des Chromatins, sodass sie mit Pappenheim[4]) als pyknotische zu bezeichnen sind. Unter Umständen fand ich jedoch, dass sowohl bei Triacidfärbung, als auch bei Eosin-Methylenblau nichts von irgend welcher Chromatinstructur zu erkennen war. Ganz besonders auffallend waren diese bläschenförmigen Kerne der kernhaltigen rothen Blutkörperchen, wie sie zuerst Engel[5])[6]) beschrieben hat, bei Triacidfärbung. Hier erschienen die Kerne als grünlichblau glänzende Bläschen mit einer dunklen, schwarzen, linienförmigen Umrandung. Diese bläschenförmigen Kerne der kernhaltigen Rothen zeigten ausserordentlich häufig Vermehrungserscheinungen. Doch war bei ihnen von einer Karyokinese keine Rede; die Theilung geschah vielmehr in den meisten Fällen nach Art der Knospenbildung mit zuweilen zahlreichen Knospen. Häufig waren jedoch mehrere bläschenförmige Kerne von gleicher Grösse in einer Zelle anzutreffen. Ich spreche diese Zellen nach Engel als „unentwickelte“ kernhaltige rothe Blutkörperchen an, um so mehr, als sie in ihrer Grösse hinter den gewöhnlichen roten Blutkörperchen zurückbleiben. Endlich ist noch zu erwähnen, dass einzelne kernlose,

1) Bizzozero, Sulla funciona ematopoetica del midollo delle ossa. Gaz. med. ital. lombard. 1868. No. 46. Ref. Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 55.

2) Neumann, Ueber die Bedeutung des Knochenmarks für die Blutbildung. Arch. d. Heilkunde. 1869.

3) Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. Berlin 1902.

4) Israel und Pappenheim, Ueber die Entkernung der Säugethiererythroblasten. Arch. f. path. Anat. u. Physiol. Bd. 143.

5) Engel, Blutbefund bei einem Kind mit pseudoperniciöser Anämie vor und nach der Behandlung mit Arsen. Virchow's Arch. Bd. 135.

6) Engel, Zur Entstehung der körperlichen Elemente des Blutes. Archiv f. mikroskop. Anat. u. Entwickelungsgeschichte. 1893.



sowie kernhaltige rothe Blutkörperchen von ausserordentlicher Kleinheit zu finden waren (zwischen 2—3 μ), von denen die letzteren meist einen bläschenförmigen Kern hatten.

Gehen wir nun zu den hämoglobinfreien Zellen des Knochenmarks über, so konnten wir uns zum Theil der Eintheilung anschliessen, wie wir sie bei Schur und Loewy[1]) finden, die sich ihrerseits Arnold[2]) zum Muster genommen haben. Im Einzelnen unterschieden wir die Zellen in granulirte und ungranulirte; die ersteren ferner in eosinophile, basophile und neutrophile. Was die einzelnen Formen angeht, so herrschten, wie immer im Knochenmark, unter den eosonophilen die einkernigen vor. Unter diesen fielen besonders solche auf, welche einen ähnlich unentwickelten, bläschenförmigen Kern hatten, wie die unentwickelten Normoblasten. Von basophilen weissen Blutkörperchen waren die Mastzellen besonders bei May-Grünwald-Färbung leicht zu erkennen, während sie bei Triacid-Färbung durch ihre negative Granulation, d. h. durch ihre sich hierbei nicht färbenden Körnchen auffielen. Die neutrophil-granulirten Zellen waren zum kleinen Theil mehrkernige Eiterkörperchen; die meisten waren Myelocyten, und zwar war deren Grösse fast regelmässig bedeutender, als die der mehrkernigen Eiterkörperchen.

Von den granulationslosen Zellen fielen am leichtesten die Lymphkörperchen in die Augen. Sie hatten bei Triacid-Färbung ein rosafarbenes Protoplasma, während nicht alle bei Eosin-Methylenblau ein stark blau gefärbtes Protoplasma zeigten. Es hatte den Anschein, als ob die als Lymphkörperchen zu bezeichnenden Zellen nicht immer gleichartig waren. Grosse Formen dieser Lymphkörperchen mit ähnlich schmalem Protoplasma, wie sie den Lymphocyten eigenthümlich sind, werden regelmässig im Knochenmark angetroffen. Sie wurden als grosse Lymphocyten bezeichnet. Häufig schwer von diesen zu trennen waren kugliche Zellformen, welche sich von Myelocyten nur durch das Fehlen der neutrophilen Granulation unterschieden, jedoch ein breiteres nach aussen scharf begrenztes Protoplasma zeigten, als ich es regelmässig bei grossen Lymphocyten gefunden habe. Diese Zellen wurden ebenso wie bei Schur und Loewy als mononucleäre Zellen bezeichnet. Sie dürften den Myeloblasten Naegeli's[3]) entsprechen. Von diesen unterscheidet sich eine andere Zellform durch ihren auffallend kleinen Kern im Verhältniss zu dem grossen Protoplasma. Diese Zellform bezeichne ich nach Engel[4])[5]), der sie sowohl im Knochen-

1) Schur und Löwy, Ueber das Verhalten des Knochenmarks in Krankheiten und seine Beziehungen zur Blutbildung. Diese Zeitschr. 1900.

2) Arnold, Virchow's Arch. Bd. 140.

3) Naegeli, Ueber rothes Knochenmark und Myeloblasten. Deutsche med. Wochenschr. 1900.

4) Engel, Ist die perniciöse Anämie als Rückschlag in die embryonale Blutentwickelung anzufassen? Virchow's Arch. 1896.

5) Engel, Die Blutkörperchen des Schweins in der ersten Hälfte des embryonalen Lebens. Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwickelungsgeschichte. 1899. Bd. 54.



mark des Menschen, als auch in dem des embryonalen Schweines beschrieben hat, als „kleinkernige Knochenmarkzelle“. Diese kleinkernige Knochenmarkzelle hat etwa die Grösse eines Myelocyten, ein sich mit Triacid mehr oder weniger rosa färbendes gleichmässiges Protoplasma und einen sich mässig stark färbenden Kern, der etwa den dritten bis vierten Theil des Durchmessers der Zelle einnimmt. Der Kern dieser Zelle liegt meistens stark excentrisch. Das Protoplasma derselben färbt sich zuweilen so stark mit dem saueren Farbstoff, dass man sie dann für eine hämoglobinhaltige halten könnte, wenn nicht Uebergänge von diesen intensiv gefärbten Zellformen zu schwach rosa gefärbten zu erkennen wäre. In seltenen Fällen besassen diese zwei, ja — wenn auch sehr selten — drei Kerne.

In gewisser Beziehung diesen kleinkernigen Knochenmarkzellen ähnlich sind die Blutpigmentzellen, welche wie diese meistens einen kleinen excentrisch liegenden Kern und rosa gefärbtes Protoplasma aufweisen. Ihr Zellleib ist jedoch bedeutend grösser, als der der kleinkernigen Knochenmarkzellen, was möglicherweise seinen Grund in der Einlagerung von mehr oder weniger zahlreichen Resten rother Blutkörperchen verschiedener Färbung hat. Diese Blutpigmentzellen nehmen, wie ich mit Grohé[1]) und anderen glaube, die Reste der abgenutzten rothen Blutkörperchen in sich auf, welche in ihrem Zellleib zu Pigment umgewandelt werden. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass die von Grohé ausgesprochene Vermuthung, dieses Pigment werde im Knochenmark wieder zum Aufbau von kernhaltigen roten Blutkörperchen verwendet, den Thatsachen entspricht. Diese Zellen hatten zuweilen auch Reste von weissen Blutkörperchen, ja sogar kernhaltige Rothe in ihrem Protoplasmaleibe, sodass sie wohl mit Recht als Makrophagen Metschnikoff's angesprochen werden können.

Was endlich die Riesenzellen betrifft, so haben wir, wie das bereits von anderen Untersuchern beschrieben worden ist, solche mit einem grossen Kern, sowie vielkernige angetroffen. Während das Protoplasma bei einigen sehr reichlich vorhanden war und sich sowohl bei Triacid, als auch bei Eosin-Methylenblau rosa färbte, konnte bei anderen neben einem grossen Klumpen Kernsubstanz, welcher den Umfang der übrigen Knochenmarkzellen um das drei- bis vierfache übertraf, kein Protoplasma gefunden werden. Daraus, dass beide Zellformen zuweilen dicht bei einander lagen, konnte wohl mit Recht geschlossen werden, dass diese grossen Kernmassen nicht als Kunstproducte angesehen werden müssen.

Gehen wir nun zu unseren Befunden selbst über, so haben wir den Hauptwerth auf die Beschreibung und Durchzählung der Zellen, besonders des Knochenmarks gelegt. Der Milz und der Leber haben wir nur da Erwähnung gethan, wo wir Abweichungen vom normalen Verhalten fest-

---

1) Grohé, Ueber das Verhalten des Knochenmarks in verschiedenen Krankheitszuständen. Berliner klin. Wochenschr. 1884.



stellen konnten. Um die Befunde bei einzelnen Krankheitszuständen mit denen anderer vergleichen zu können, haben wir darauf verzichtet, Knochenmark von verschiedenen Knochen zur Untersuchung zu verwenden. Wir haben vielmehr in allen Fällen nur das Rippenmark zur Untersuchung herangezogen. Bei dieser Untersuchungsmethode sind wir nicht in die Lage gekommen, Fettmark oder gelatinöses Mark anzutreffen, vielmehr fanden wir in allen unseren Fällen rothes, sogenanntes lymphoides Knochenmark.

Mit gütiger Erlaubniss des Directors des Pathologisch-anatomischen Instituts der königlichen Charité zu Berlin, Herrn Geheimrath Professor Dr. Orth, wofür ich an dieser Stelle meinen tiefsten Dank aussprechen möchte, war es mir möglich, bei 60 Leichen das Knochenmark, daneben auch die Milz und das Leberblut zu untersuchen. Die Färbung, Beurtheilung und Zählung der einzelnen Zellformen habe ich in dem Bakteriologisch-mikroskopischen Laboratorium des Herrn Dr. C. S. Engel in Berlin vorgenommen.

Um die Resultate einheitlicher zu ordnen, habe ich mich bei der Eintheilung der Fälle in erster Linie an diejenigen Befunde gehalten, welche der Krankheit ihren Hauptcharakter aufgeprägt haben. Grosse Schwierigkeit machte oft der Umstand, dass bei der pathologisch-anatomischen Diagnose, welche in jedem Fall in ihren Hauptzügen von mir angegeben ist, häufig pathologische Veränderungen in verschiedenen Organen zu erkennen waren, so dass die Einreihung des betreffenden Falles in eine bestimmte Krankheitsgruppe zuweilen nicht mit wünschenswerther Sicherheit möglich war.

Zur Untersuchung kamen 19 Fälle von Tuberculose, 12 Fälle von Pneumonie, 7 Fälle von Sepsis, Pyämie und allgemeinen Abscessen, 3 Fälle von Lebercirrhose, 6 Fälle von Nephritis, 6 Fälle von Herzerkrankungen und 7 Fälle von Neubildungen.

Von jedem dieser Fälle habe ich nach der Durchzählung von möglichst vielen Zellen Tabellen angefertigt, in welchen die Zellformen nach Procenten angeführt sind.

Es ist dabei Folgendes zu bemerken: Im Gegensatz zu Blutpräparaten ist im Knochenmark die Anzahl der Leukocyten, selbst in noch so dünn angefertigtem Deckglaspräparat, eine so immens grosse, dass es ganz unmöglich ist, objectiv sicher die einzelnen Zellformen genau zahlenmässig zu bestimmen.

Wenn ich mich nun auch bemüht habe, das richtige Zahlenverhältniss der einzelnen Zellformen zu einander objectiv festzustellen, so können doch meine Zahlen keine absolute Sicherheit beanspruchen. Da jedoch diese Schwierigkeit bei allen Präparaten vorhanden war, so war ich trotzdem in der Lage, besonders wenn ich die vorherrschenden Zellformen in verschiedenen Fällen mit einander verglich, das Hervortreten der einen oder anderen Zelle, sowie das Zurücktreten bestimmter Zellformen

deutlich zu erkennen. Zur Beurtheilung des relativen Verhältnisses der einzelnen Zellformen zu einander dürfen deshalb meine Tabellen recht wohl Anspruch auf Genauigkeit erheben können.

Tuberculose.

Beginnen wir mit der Tuberculose, so standen uns von dieser Krankheit 19 Fälle zur Verfügung, deren pathologisch-anatomischen Befund wir der leichteren Uebersichtlichkeit wegen hinter einander aufführen; die Knochenmarkstabellen (in Procenten) werden wir diesem anschliessen.

Der pathologisch-anatomische Befund war folgender:

I. K. 5monatlicher Knabe. Obductionsbefund: Tuberculosis miliaris pulmonum et lienis. Enteritis nodularis. Hypertrophia glandular. meseraicar.

II. P. 8monatlicher Knabe. Obductionsbefund: Tuberculosis miliaris pulmonum. Lymphadenitis caseosa glandularum bronchial. dextr. Pneumonia tuberculosa. Colitis nodularis.

III. Z. 8jähriger Knabe. Obductionsbefund: Meningitis tuberculosa. Tuberculi glandularum bronchial. Tuberculosis pulmonum, lienis, hepatis.

IV. T. 16jähriges Mädchen. Obductionsbefund: Phthisis pulmonum ulcerosa et caseosa. Tuberculosis intestinalis. Aorta angusta.

V. S. 25jähriger Mann. Obductionsbefund: Meningitis tuberculosa. Tuberculosis miliaris pulmonum, lienis, renum. Hepatitis parenchymatosa.

VI. S. 27jähriger Mann. Obductionsbefund: Meningitis tuberculosa basilaris. Tuberculosis miliaris pulmonum et pleurae. Tuberculosis lienis.

VII. B. 27jähriger Mann. Obductionsbefund: Tuberculosis pulmonum. Peritonitis tuberculosa. Hepar adiposum. Nephritis tuberculosa.

VIII. P. 28jährige Frau. Obductionsbefund: Tuberculosis pulmonalis, laryngealis, intestinalis. Cholelithiasis.

IX. W. 31jährige Frau. Obductionsbefund: Tuberculosis pulmonalis, intestinalis, lienalis, renalis. Lymphadenitis tuberculosa glandularum meseraic. Aorta angusta.

X. R. 34jähriger Mann. Obductionsbefund. Haemorrhagia intrameningealis hemisphерae sinistrae. Phthisis pulmonum ulcerosa tuberculosa chronica. Adhaesiones pleurae. Nephritis cyanotica indurativa.

XI. D. 37jähriger Mann. Obductionsbefund: Tuberculosis miliaris pulmonalis, intestinalis, lienalis, hepatica, renalis. Cavernae apicis sinistri. Nephritis parenchymatosa.

XII. M. 37jährige Frau. Obductionsbefund: Phthisis pulmonum. Pleuritis tuberculosa. Ulcera tuberculosa ventriculi et intestini. Nephritis chronica.

XIII. H. 38jähriger Mann. Obductionsbefund. Pericarditis haemorrhagica tuberculosa. Lymphadenitis tuberculosa. Degeneratio adiposa myocardii. Hepatitis interstitialis chronica.

XIV. H. 38jähriger Mann. Obductionsbefund. Phthisis pulmonum. Pleuritis tuberculosa. Tuberculosis intestinalis. Nephritis parenchymatosa.

XV. B. 40jährige Frau. Obductionsbefund: Aneuyrsma aortae. Phthisis pulmonum. Tuberculosis intestinalis. Encephalomalacia.

XVI. M. 44jähriger Mann. Obductionsbefund: Phthisis pulmonum. Ulcera tuberculosa laryngis. Degeneratio adiposa myocardii. Nephritis parenchymatosa.

XVII. H. 48jährige Frau. Obductionsbefund: Myocarditis parenchymatosa. Phthisis pulmonum. Ulcera tuberculosa ilei et coli.

XVIII. A. 56jähriger Mann. Obductionsbefund: Phthisis pulmonum. Enteritis ulcerosa tuberculosa. Nephritis parenchymatosa et interstitialis. Cystitis chronica.



XIX. S. 57jähriger Mann. Obductionsbefund: Phthisis pulmonum. Ulcera tuberculosa ilei et coli. Tuberculosis renum.

Tabelle 1.

Zellformen	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.	IX.	X.	XI.	XII	XIII.	XIV.	XV.	XVI.	XVII.	XVIII.	XIX.
	in Procenten																		
1. Myelocyten	38,0	40,0	28,0	60,0	57,0	63.0	55,0	35,0	23.0	49,0	54.0	51,0	30,0	59,0	63,0	55,0	59,0	45.0	[illegible]
2. Mehrkernige Neutrophile	2,0	3,0	1,0	4,0	2,0	3,0	3,0	1,0	1,0	5,0	3,0	9,0	1,0	1,0	2,0	5,0	9,0	10.0	[illegible]
3. Einkernige Eosinophile	2,5	2.0	3,0	2,0	3,0	3,0	6,5	2,0	3,0	4,0	6,0	3,5	2,0	5.5	1,0	5,0	2.0	5.0	[illegible]
4. Mehrkernige Eosinophile	0,5	0,5	0,3	0,3	0,5	1,0	1,0	—	0,5	0,2	1,0	0,5	—	1,5	0,2	2,0	—	1,5	[illegible]
5. Mastzellen	—	0,2	0,2	—	0,1	0,5	0,2	0,5	0,5	1,0	0,3	0,5	0,2	0,3	0,1	0,2	—	0.2	[illegible]
6. Lymphkörperch.	45,0	41,0	55,0	18,0	19,0	13,0	14.0	45,0	62,0	21,0	17,0	17,5	54,0	13,0	17,0	14,0	12,0	16.0	[illegible]
7. Grosse Lymphoc.	2,0	4,5	3,0	8,0	9,0	7,5	10.0	3,5	4,0	8,0	7,5	8,0	3,0	9.5	8,5	8,0	10,5	9.0	[illegible]
8. Grosse mononucleäre Zellen	0,5	1,0	1,0	0,5	0,3	0,5	1,0	0,5	0.2	1,5	1,5	2,0	0,5	1,0	1,0	2,0	0,5	1.0	[illegible]
9. Kleinkernige Knochenmarkz.	0,2	0,3	0,2	0.2	0,5	0,3	0,5	1,0	0,5	0,3	0,2	0,5	0,5	1,0	0,3	0,3	0,5	0.3	[illegible]
10. Einkernige Riesenzellen	1,0	0.5	1,5	0,5	1,0	0,2	0,3	1,0	1,0	0,5	2,0	0,8	0,5	1,2	0.3	1,0	1,5	0,3	[illegible]
11. Mehrkernige Riesenzellen	0,2	0.3	0,5	0,8	0,1	0,5	0,5	0,5	0.3	0,3	0,5	0,2	1,0	0,5	0,5	0,2	—	1,0	[illegible]
12. Makrophagen	0,1	0,2	0,3	0,2	—	0,5	—	1,0	—	0,2	0,5	—	0,3	—	0,1	0.8	—	0.2	[illegible]
13. Einkernige Normoblasten	7,0	6,0	5,5	4,5	6,5	5,5	2,5	8,0	3.5	7,5	5,0	5,5	6,5	5,5	4,4	6,0	4,5	8 5	[illegible]
14. Mehrkernige Normoblasten	1,0	0.5	0,5	1,0	1,0	1,5	0,5	1,0	0,5	1,5	1,5	1,0	0,5	2,0	1,5	0,5	0.5	2.0	[illegible]

Betrachten wir diese Liste etwas eingehender, so fällt uns zunächst auf, dass in 13 von unseren Fällen die Zahl der Myelocyten etwa $^2/_3$ aller Zellen beträgt. Wir können also dieses Knochenmark als ein myelocytisches bezeichnen. In den übrigen 6 Fällen ergiebt die Durchsicht des pathologisch-anatomischen Befundes Miterkrankungen, und zwar in fünf derselben (No. 1, 2, 3, 9, 13) eine Miterkrankung des Lymphdrüsenapparates. Interessant ist, dass in diesen 5 Fällen die Lymphocyten im Knochenmark stark vermehrt sind.

Von den 5 Fällen mit besonderer Vermehrung der mehrkernigen Neutrophilen lassen sich 4 Fälle (No. 12, 17, 18, 19) zusammenfassen, bei denen es sich um Ulcerationen im Magen-Darmtractus handelt.

Ueber die eosinophilen Zellen ist zu berichten, dass die verhältnissmässig geringe Zahl, die im Knochenmark gefunden zu werden pflegt und welche etwa derjenigen im normalen Blute entsprechen dürfte, in 5 Fällen (No. 7, 11, 14, 16, 18) bedeutend vermehrt war. In allen diesen Fällen ergab der pathologisch-anatomische Befund das Bestehen einer Nephritis.

Bezüglich der grossen Lymphocyten und Lymphkörperchen fällt uns auf, dass in den Fällen, wo ein myelocytisches Knochenmark besteht, das Verhältniss der grossen Lymphocyten zu den kleineren für die ersteren



günstig ist, während da, wo die Myelocyten stark vermindert sind, auch die Zahl der grossen Lymphocyten hinter die der Lymphkörperchen stark zurücktritt.

Ueber die kernhaltigen Rothen ist vor Allem zu bemerken, dass grosse Formen überhaupt nicht gefunden worden sind. Wir müssen deshalb den Angaben derjenigen Autoren widersprechen, welche das regelmässige Vorkommen von Megaloblasten im Knochenmark behaupten. Was die Zahl der kernhaltigen Rothen in unseren Tuberculosefällen betrifft, so waren sie im Durchschnitt stark vermehrt. Morphologisch auffallend war an diesen Normoblasten, dass die Kerne in vielen derselben bläschenförmig waren und dass man ausserordentlich viel Exemplare mit knospenartiger Vermehrung finden konnte, wie ich sie bereits oben ausführlicher beschrieben habe.

Ferner ist erwähnenswerth, dass die Riesenzellen etwas reichlicher waren, als man sie gewöhnlich anzutreffen pflegt.

Ueber die übrigen Zellen lässt sich nichts besonders Auffälliges aussagen.

Die Milz stellte in unseren Tuberculosefällen nichts Abweichendes von der Norm dar. Wie gewöhnlich wird das Gros der Lymphzellen von grossen und kleinen Lymphocyten gebildet. Neutrophil-granulirte Zellen waren etwa bis zu 3 pCt. vorhanden. Eosinophile wurden gewöhnlich nicht gefunden. Fast ebenso selten waren Makrocyten und Riesenzellen; doch wurden sie zuweilen in einigen Exemplaren angetroffen. Kernhaltige Rothe, und zwar Normoblasten, wurden nur hin und wieder gesehen.

Es sei endlich bemerkt, dass die Normoblasten sowohl in der Milz, als im Knochenmark meistentheils polychromatisch waren.

Das Leberblut endlich fiel durch relativen Reichthum an Lymphocyten auf.

Pneumonie.

Gehen wir nun zu den Fällen von Pneumonie über, so geben wir auch hier wieder zuerst den pathologisch-anatomischen Befund und dann die Knochenmarks-Tabelle.

Der pathologisch-anatomische Befund ergab:

I. S. 2monatlicher Knabe. Obductionsbefund: Bronchopneumonia dextra. Enteritis nodularis. Infarctus urici renum.

II. W. 4monatliches Mädchen. Obductionsbefund: Bronchopneumonia lobi dextri superioris et inferioris, lobi sinistri inferioris. Tracheitis. Anaemia universalis.

III. K. 5monatlicher Knabe. Obductionsbefund: Bronchitis et bronchopneumonia. Degeneratio renum.

IV. R. 6monatlicher Knabe. Obductionsbefund: Bronchopneumonia dextra. Haemorrhagia intraperitonealis. Anaemia universalis.

V. Sch. 17jähriges Mädchen. Obductionsbefund: Pleuropneumonia fibrinosa dextra. Oedema pulmonis sinistrae. Aorta angusta.

VI. R. 17jähriges Mädchen. Obductionsbefund: Pneumonia fibrinosa. Tracheitis fibrinosa. Myocarditis parenchymatosa. Dilatatio cordis.





VII. B. 38jähriger Mann. Obductionsbefund: Pleuropneumonia fibrinosa lob. inferioris sinistri. Pleuritis adhaesiva apicis utriusque. Laryngitis polyposa. Tumor lienis. Nephritis parenchymatosa et interstitialis. Cystitis nodularis.

VIII. J. 50jähriger Mann. Obductionsbefund: Pleuropneumonia duplex. Myocarditis parenchymatosa. Nephritis parenchymatosa.

IX. L. 54jähriger Mann. Obductionsbefund: Pneumonia fibrinosa dextra. Stenosis valvulae mitralis. Infarctus lienis et renum.

X. L. 54jähriger Mann. Obductionsbefund: Pleuropneumonia fibrinosa dextra. Atrophia fusca cordis. Hepatitis chron. interstitialis. Nephritis chronica interstitialis.

XI. G. 54jähriger Mann. Obductionsbefund: Pneumonia fibrinosa dextra. Leptomeningitis chronica diffusa. Endocarditis mitralis. Atrophia granularis renum. Cystitis purulenta.

XII. H. 61jähriger Mann. Obductionsbefund: Pneumonia fibrinosa duplex. Angina lacunaris sinistra. Aneurysma aortae.

Tabelle 2.

Zellformen	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.	IX.	X.	XI.	XII.
	in Procenten											
1. Myelocyten	10,0	14,0	32,0	28,0	28,0	14,0	30,0	24,0	50,0	16,0	47,0	26,0
2. Mehrkernige Neutrophile	0,5	1,0	2,0	2,0	1,0	2,0	3,0	2,0	2,0	1,0	8,0	1,0
3. Einkernige Eosinophile .	3,5	3,0	3,5	4,0	8,0	6,0	6,5	7,0	2,0	6,5	1,5	8,0
4. Mehrkernige Eosinophile.	1,5	1,0	1,5	0,5	0,5	1,0	1,5	1,5	0,5	0,5	0,3	1,5
5. Mastzellen	0,5	0,5	0,5	1,0	0,3	0,5	0,8	0,5	0,2	1,0	0,2	0,7
6. Lymphkörperchen . . .	73,0	61,0	48,0	49,0	51,0	63,0	50,0	56,0	30,0	67,0	26,0	52,0
7. Grosse Lymphocyten . .	4,5	4,0	3,0	3,0	3,5	6,0	2,5	4,0	8,5	3,0	10,0	5,5
8. Grosse mononucl. Zellen	2,0	0,5	0,5	1,5	1,5	2,0	1,0	0,5	1,5	0,2	3,0	0,5
9. Kleinkern. Knochenmarkz.	0,2	0,5	0,5	0,3	0,5	1,0	0,2	0,5	0,2	0,3	0,5	0,3
10. Einkernige Riesenzellen .	0,1	—	0,1	0,2	0,2	0,1	—	0,3	0,1	—	—	0,2
11. Mehrkernige Riesenzellen	0,1	—	0,2	—	—	0,1	0,3	0,2	0,2	0,3	—	0,2
12. Makrophagen	0,1	—	0,2	—	0,5	0,3	0,2	—	0,3	0,2	—	0,1
13. Einkernige Normoblasten	3,5	12,0	7,0	9,0	4,5	3,0	3,5	3,0	4,0	3,0	2,5	2,5
14. Mehrkern. Normoblasten .	0,5	2,5	1,0	1,5	0,5	1,0	0,5	0,5	0,5	1,0	1,0	1,5

Zunächst fällt hierbei auf, dass wir es mit keinem myelocytischen Knochenmark zu thun haben, dass wir vielmehr eine starke Vermehrung der Lymphocyten vorfinden, so dass wir das Knochenmark als vorwiegend lymphocytisches bezeichnen könnten. In den beiden Fällen (No. 9, 11), wo die neutrophilen Zellen gegen die Regel vermehrt sind, finden wir im pathologisch-anatomischen Befunde als gemeinsame Angabe „Endocarditis“.

Dieselben beiden Fälle heben sich auch in Bezug auf ihre eosinophilen Zellen von den übrigen Pneumoniefällen ab, indem bei ihnen die Zahl der Eosinophilen relativ gering ist, während gerade die Pneumonie eine relativ grosse Menge eosinophiler Zellen aufweist. Dieser Befund ist um so interessanter, als bekanntlich im Blute bei Pneumonie die eosinophilen Zellen vor der Krisis stark vermindert sind und dieselben erst nach der Krisis wieder reichlich im Blute auftreten. Der Gedanke liegt nahe, dass möglicher Weise die Vermehrung der Eosinophilen im Knochenmark des vor der Krisis verstorbenen Pneumoniekranken in einem ursächlichen Zusammenhang zum Fehlen der eosinophilen Zellen im Blute vor der Krisis besteht.



Von den Lymphkörperchen, welche das Knochenmarksbild unserer Pneumoniefälle beherrschen, gehört die grosse Mehrzahl zu den kleinen Lymphkörperchen, nur etwa der 10.—15. Theil bestand aus grossen Lymphocyten.

Die kernhaltigen Rothen stehen an der oberen Grenze des Normalen mit Ausnahme von 3 Fällen (No. 2, 3, 4), in denen die Normoblasten — Megaloblasten waren auch hier nicht vorhanden — zwei bis drei Mal so zahlreich gefunden wurden als in den übrigen Fällen. Suchen wir den pathologisch-anatomischen Befund dieser Fälle auf, so finden wir, dass alle 3 Fälle Kindern gehören, von denen wir bei zweien (No. 2, 4) den Vermerk: „Anaemia" finden, eine Krankheit, bei der bekanntlich bereits von Neumann eine Vermehrung der kernhaltigen Rothen angegeben worden ist.

Milz und Leber unterschieden sich in diesen Fällen nicht wesentlich von denjenigen bei Tuberculose.

Sepsis, Pyaemie, Abscesse.

Schliessen wir an diese Infectionskrankheiten 7 Fälle mit Pyaemie, Sepsis und allgemeinen Abscessen an, so ergiebt der pathologisch-anatomische Befund folgendes:

I. P. 2wöchentliches Kind. Obductionsbefund: Sepsis umbilicalis. Bronchopneumonia. Enteritis catarrhalis.

II. K. 2wöchentliches Kind. Obductionsbefund: Sepsis umbilicalis. Erisypelas. Enteritis catarrhalis.

III. L. 14jähriges Mädchen. Obductionsbefund: Sepsis ex appendicitide purulenta (perforatio processus vermiformis). Struma colloides. Myocarditis parenchymatosa. Perisplenitis adhaesiva fibrosa. Perihepatitis et hepatitis interstitialis. Nephritis parenchymatosa.

VI. E. 23jährige Frau. Obductionsbefund: Pyaemia. Endocarditis verrucosa valvulae mitralis. Abscessus peritonei et pulmonum. Pleuritis fibrinosa.

V. H. 27jährige Frau. Obductionsbefund: Pyaemia. Anaemia universalis. Infarctus pulmonis sinistrae. Embolia arteriae pulmonalis utriusque. Thrombophlebitis arteriae et venae spermaticae. Hepatitis parenchymatosa.

VI. S. 43jährige Frau. Obductionsbefund: Sepsis puerperalis. Pneumomalacia putrida. Pleuritis haemorrhagica fibrinosa. Peritonitis purulenta. Cholelithiasis. Nephritis parenchymatosa. Pyosalpinx sinistra.

VII. B. 44jährige Frau. Obductionsbefund: Psoitis. Caries vertebralis lumbalis. Atrophia fusca cordis. Cholelithiasis. Perihepatitis. Perisplenitis.

(Siehe Tabelle 3.)

Es fällt hier auf, dass wir es mit myelocytischem Mark — bis auf einen Fall — zu thun haben, dass ferner mehrkernige Eiterkörperchen in ähnlicher Weise, wie wir es oben bei ulcerösen Processen in Tuberculosefällen gefunden haben, stark vermehrt sind. In dem einen Ausnahmefalle (No. 5) finden wir im Protokoll die Angabe: „Anaemia". Ein Blick auf die kernhaltigen Rothen zeigt uns auch hier eine Be-



Tabelle 3.

Zellformen	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.
	in Procenten						
1. Myelocyten	60,0	62,0	57,0	52,0	30,0	61,0	530
2. Mehrkernige Neutrophile . .	10,0	11,0	8,0	9,0	7,5	9,0	12,0
3. Einkernige Eosinophile . .	2,0	1,0	4,5	6,0	2,0	4,0	1,0
4. Mehrkernige Eosinophile . .	0,3	0,4	1,5	0,5	0,5	0,5	0,2
5. Mastzellen	0,2	0,3	0,1	—	0,2	0,5	0,3
6. Lymphkörperchen	13,0	11,0	17,0	20,0	45,0	12,5	22,0
7. Grosse Lymphocyten . . .	7,5	8,0	7,5	8,5	4,5	7,0	9,0
8. Grosse mononucleäre Zellen	1,5	1,0	2,0	0,5	0,5	2,5	1,5
9. Kleinkernige Knochenmarkz.	0,5	0,3	0.5	0.4	0,3	1,0	0,2
10. Einkernige Riesenzellen . .	0,2	—	0,3	0,1	0,1	0,2	—
11. Mehrkernige Riesenzellen .	0,3	0,2	—	—	0,2	0,1	—
12. Makrophagen	0,5	0,3	0,3	1,0	0,2	0,5	0,2
13. Einkernige Normoblasten .	3,0	4,0	1,0	1,5	7,5	1,0	0,5
14. Mehrkernige Normoblasten .	1,0	0,5	0,3	0,5	1,5	0,2	0,1

stätigung der Neumann'schen Behauptung, dass bei Anaemie die kernhaltigen Rothen vermehrt sind.

Im Allgemeinen sind in dieser Gruppe kernhaltige Rothe in sehr geringer Anzahl vorhanden.

Ebenso fällt auf, dass die Eosinophilen stark vermindert sind, mit Ausnahme der Fälle, die durch eine Nephritis complicirt sind.

Die grossen Lymphocyten zeigen ein ähnliches Verhalten wie wir es schon oben bei Tuberculose gesehen haben: Eine grosse Zahl der Myelocyten geht auch hier parallel mit einer relativ grossen Anzahl der grossen Lymphocyten.

Auch hier war im Milz- und Leberblut nichts Besonderes zu bemerken.

Herzerkrankungen.

Führen wir im Anschluss an die Infectionskrankheiten unsere Fälle von Herzerkrankungen, so ergiebt der pathologisch-anatomische Befund folgendes:

I. G. 30jähriger Mann. Obductionsbefund: Insufficienta valvul. aortae et mitralis et stenosis valvulae mitralis. Hypertrophia et dilatatio cordis. Pleuritis deformans sinistra. Induratio cyanotica pulmonum, lienis, renum, hepatis. Gastroenteritis cyanotica.

II. Sch. 44jähr. Mann. Obductionsbefund: Aneurysma arcus et partis descendentis aortae. Infarctus pulmonum. Atrophia cyanotica hepatis. Induratio cyanotica renum.

III. M. 50jähriger Mann. Obductionsbefund: Aneurysma arcus aortae. Endocarditis valvul. aortae. Infarctus pulmonum. Hydrothorax dexter. Atrophia hepatis. Induratio cyanotica lienis.

IV. F. 52jähriger Mann. Obductionsbefund: Dilatatio et hypertrophia cordis. Degeneratio adiposa myocardii. Pleuritis adhaesiva. Induratio cyanotica lienis et hepatis.

V. S. 58jähriger Mann. Obductionsbefund: Aneurysma aortae. Endocarditis chronica diffusa. Dilatatio cordis et degeneratio adiposa myocardii. Struma thyreoidea hyperplastica. Cyanosis universalis.



VI. K. 59jähriger Mann. Obductionsbefund: Endocarditis valvulae mitralis fibrosa. Myocarditis parenchymatosa. Dilatatio cordis. Obliteratio pericardii. Atrophia cyanotica hepatis. Hydrops, anasarca et ascites.

Tabelle 4.

Zellformen	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.
	in Procenten					
1. Myelocyten	66,0	62,0	53,0	73,0	25,0	51,0
2. Mehrkernige Neutrophile	2,0	3,0	8,0	3,0	1,0	2,0
3. Einkernige Eosinophile	3,0	1,3	2,0	2,5	4,5	1,0
4. Mehrkernige Eosinophile	0,5	0,2	0,3	0,5	2,0	0,3
5. Mastzellen	0,1	0,2	0,3	—	0,5	0,2
6. Lymphkörperchen	14,0	19,0	22,0	10,5	58,0	32,0
7. Grosse Lymphocyten	8,0	9,0	8,0	6,0	3,5	7,5
8. Grosse mononucleare Zellen	1,5	1,0	2,0	0,2	1,0	1,5
9. Kleinkernige Knochenmarkzellen	0,2	0,3	0,5	0,3	0,2	0,5
10. Einkernige Riesenzellen	0,1	0,5	0,3	0,1	—	—
11. Mehrkernige Riesenzellen	0,1	0,2	—	0,2	0,3	—
12. Makrophagen	0,5	0,3	0,1	0,2	—	0,5
13. Einkernige Normoblasten	3,0	1,0	1,5	2,0	2,5	2,0
14. Mehrkernige Normoblasten	1,0	2,0	2,0	1,5	1,5	1,5

In diesen Fällen ist Auffälliges wenig zu erkennen. Doch ist zu erwähnen, dass das Knochenmark bis auf einen Fall als myelocytisches zu bezeichnen ist. Interessant ist, dass in diesem einen Falle (No. 5), in welchem die Lymphkörperchen vorherrschen, wieder ein drüsiges Organ, und zwar die Gl. thyreoidea, erkrankt ist.

Auf die grosse Zahl der grossen Lymphocyten soll nebenbei hingewiesen werden, ebenso auf die relativ grosse Menge mehrkerniger polychromatischer Normoblasten, während die Menge der Normoblasten ebenso wie die der Eosinophilen ein Abweichen von dem gewöhnlichen Durchschnitt nicht erkennen lässt.

Milz und Leber zeigten nichts Besonderes.

Lebercirrhose.

Von Lebercirrhose verfügte ich nur über 3 Fälle.

Der pathologisch-anatomische Befund ergab:

I. F. 34jähriger Mann. Obductionsbefund: Cirrhosis hepatis. Myocarditis chronica. Peritonitis chronica. Nephritis chronica parenchymatosa. Hyperplasia pulpae lienis. Hydrops, anasarca, ascites.

II. W. 42jähriger Mann. Obductionsbefund: Cirrhosis hepatis. Nephritis chronica parenchymatosa et interstitialis. Induratio lienis. Hydrothorax. Hydrops, anasarca.

III. F. 59jähriger Mann. Obductionsbefund: Cirrhosis hepatis. Arteriosclerosis et atheromatosis universalis. Hypertrophia et dilatatio cordis. Myocarditis parenchymatosa et interstitialis. Induratio lienis.

Die Betrachtung der Tabelle 5 ergiebt in allen Fällen ein ausgesprochenes lymphocytisches Mark. Die Eosinophilen zeigen relativ starke Vermehrung; die Normoblasten weichen in ihrer Zahl nicht von der Norm ab.



Die Parallelität zwischen der Menge der Myelocyten und der grossen Lymphocyten besteht auch hier.

Ueber Milz und Leber ist hier nichts Besonderes zu bemerken.

Tabelle 5.

Zellformen	I.	II.	III.
	in Procenten		
1. Myelocyten	15,0	25,0	31,0
2. Mehrkernige Neutrophile	0,5	1,0	2,5
3. Einkernige Eosinophile	5,0	5,5	4,5
4. Mehrkernige Eosinophile	1,0	1,5	1,0
5. Mastzellen	0,5	1,0	0,5
6. Lymphkörperchen	69,0	57,0	49,0
7. Grosse Lymphocyten	4,5	4,0	5,0
8. Grosse mononucleare Zellen	1,0	0,5	1,5
9. Kleinkern. Knochenmarkzellen	0,3	0,3	0,2
10. Einkernige Riesenzellen	—	0,3	0,3
11. Mehrkernige Riesenzellen	—	0,1	—
12. Makrophagen	0,2	0,3	0,5
13. Einkernige Normoblasten	2,5	3,0	3,0
14. Mehrkernige Normoblasten	0,5	0,5	1,0

Nephritis.

Von Nephritis verfügte ich über 6 Fälle.

Der pathologisch-anatomische Befund ergab:

I. P., 6monatlicher Knabe. — Obductionsbefund: Nephritis parenchymatosa. Hypertrophia et dilatatio cordis. Hepatitis parenchymatosa. Hyperplasia pulpae lienis.

II. K., 38jähr. Frau. — Obductionsbefund: Nephritis parenchymatosa et interstitialis (Eclampsia). Degeneratio adiposa myocardii. Hyperplasia lienis. Infarctus hepatis.

III. M., 38jähr. Frau. — Obductionsbefund: Nephritis parenchymatosa et interstitialis (Eclampsia). Tumor lienis. Thrombi hepatis.

IV. R., 50jähr. Mann. — Obductionsbefund: Nephritis chronica interstitialis. Endocarditis valvulae aortae retrahens. Arthritis urica.

V. S., 65jähr. Frau. — Obductionsbefund: Atrophia granularis renum. Arteriosclerosis universalis. Myocarditis parenchymatosa. Encephalomalacia.

VI. B., 65jähr. Frau. — Obductionsbefund: Nephritis chronica interstitialis. Arteriosclerosis universalis. Myocarditis fibrosa. Hypertrophia cordis. Perisplenitis fibrosa.

Am auffallendsten ist in dieser Gruppe die starke Vermehrung der eosinophilen Zellen. Ferner ist eine relative Vermehrung der kernhaltigen rothen Blutkörperchen zu erkennen, unter denen einige wenige Megaloblasten waren.

Die Parallelität zwischen Myelocyten und grossen Lymphocyten besteht auch hier.

Im Uebrigen haben 5 von diesen 6 Fällen ein myelocytisches Knochenmark.

Ein Unterschied zwischen parenchymatöser und interstitieller Nephritis ist nicht festzustellen.



Milz und Leber zeichneten sich durch ziemlich reichliches Vorkommen von eosinophilen Zellen aus.

Tabelle 6.

Zellformen	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.
	in Procenten					
1. Myelocyten	44,0	52,0	58,0	47,0	28,0	47,0
2. Mehrkernige Neutrophile	2,0	3,0	8,0	3,0	3,0	2,0
3. Einkernige Eosinophile	6,0	5,5	4,5	8,0	3,5	4,5
4. Mehrkernige Eosinophile	1,5	1,5	0,5	0,5	0,5	1,0
5. Mastzellen	0,5	0,7	0,5	1,0	0,3	0,3
6. Lymphkörperchen	30,0	20,5	15,0	24,0	56,0	32,0
7. Grosse Lymphocyten	8,0	8,5	6,5	9,0	3,0	7,0
8. Grosse mononucleare Zellen	1,5	2,0	1,5	2,0	1,0	0,8
9. Kleinkernige Knochenmarkzellen	0,5	0,3	0,2	0,5	0,2	0,2
10. Einkernige Riesenzellen	0,2	—	0,1	—	—	0,1
11. Mehrkernige Riesenzellen	—	—	0,2	0,2	—	0,1
12. Makrophagen	0,3	1,0	0,5	0,3	0,5	—
13. Einkernige Normoblasten	5,0	4,0	3,5	4,0	3,5	3,5
14. Mehrkernige Normoblasten	0,5	1,0	1,0	0,5	0,5	1,5

Neubildungen.

Kommen wir endlich zu den Tumoren, so hatte ich Gelegenheit, 6 Fälle von Carcinom und einen Fall von Sarkom zu untersuchen.

Tabelle 7.

Zellformen	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.
	in Procenten						
1. Myelocyten	48,0	39,0	58,0	50,0	45,0	56,0	49,0
2. Mehrkernige Neutrophile	4,0	3,0	2,0	4,0	2,5	11,0	3,5
3. Einkernige Eosinophile	3,5	3,0	3,5	4,5	4,0	4,5	2,5
4. Mehrkernige Eosinophile	0,5	1,0	0,2	1,5	0,5	1,0	1,0
5. Mastzellen	0,5	0,2	—	0,5	0,3	1,0	0,5
6. Lymphkörperchen	24,0	37,0	13,5	15,5	26,0	8,0	28,0
7. Grosse Lymphocyten	8,0	5,5	8,5	9,0	10,0	5,0	7,5
8. Grosse mononucleare Zellen	1,5	2,0	0,5	1,5	2,0	1,0	0,5
9. Kleinkernige Knochenmarkz.	1,5	0,5	2,0	1,5	1,5	2,0	0,2
10. Einkernige Riesenzellen	0,7	1,0	0,5	0,5	1,0	0,5	0,3
11. Mehrkernige Riesenzellen	0,3	0,3	0,8	0,3	0,5	1,0	0,5
12. Makrophagen	0,5	1,0	0,5	0,2	0,2	0,5	0,5
13. Einkernige Normoblasten	6,0	6,0	8,0	10,0	5,0	7,0	5,0
14. Mehrkernige Normoblasten	1,0	0,5	2,0	1,0	1,5	1,5	1,0

Der pathologisch-anatomische Befund war folgender:

I. K., 56jähr. Mann. — Obductionsbefund: Carcinoma cylindro-cellulare pylori. Peritonitis carcinomatosa. Metastases hepatis. Oedema pulmonum. Hydrops, ascites.

II. J., 54jähr. Frau. — Obductionsbefund: Carcinoma pylori. Metastases hepatis. Degeneratio adiposa myocardii.

III. H., 56jähr. Frau. — Obductionsbefund: Carcinoma pancreatis et ventriculi. Thrombosis et embolia arteriae pulmonalis. Infarctus pulmonum. Stenosis valvulae mitralis. Atrophia fusca myocardii.

IV. D., 66jähr. Mann. — Obductionsbefund: Carcinoma medullare ulcerosum



gelatinosum ventriculi perforans in collum transversum. Arteriosclerosis universalis. Nephritis chronica arteriosclerotica. Induratio lienis. Atrophia fusca hepatis.

V. T., 68jähr. Frau. — Obductionsbefund: Cirrhus pancreatis. Myocarditis et hepatitis parenchymatosa. Hyperplasia lienis. Endometritis.

VI. Sch., 73jähr. Mann. — Obductionsbefund: Carcinoma medullare ulcerosum ventriculi. Endocarditis et endoarteriitis chronica. Bronchopneumonia duplex. Atrophia fusca cordis. Nephritis interstitialis arteriosclerotica.

VII. Sch., 49jähr. Mann. — Obductionsbefund: Lymphoma malignum hili pulmonis dextri. Haematopericardium. Bronchopneumonia. Hyperplasia lienis.

Was zunächst auffällt, ist, dass sich in unseren Fällen das Knochenmark des Sarkomatösen von dem des Carcinomatösen nicht wesentlich unterscheidet. Die vorherrschende Zellengruppe sind die Myelocyten, sodass wir das Carcinomknochenmark als myelocytisches ansprechen mussten. Doch ist das Vorherrschen der Myelocyten ein weniger ausgesprochenes als bei anderen Krankheiten mit myelocytischem Knochenmark.

Die eosinophilen Zellen übersteigen nicht die obere normale Grenze.

Von den übrigen Zellen ist besonders erwähnenswerth, dass auch hier der so oft schon hervorgehobene Parallelismus zwischen den Myelocyten und grossen Lymphocyten vorhanden ist, der noch mehr hervortritt, wenn wir die grossen mononuclearen Zellen, welche auch hier zuweilen nur mit Mühe von den grossen Lymphocyten unterschieden werden können, zu diesen hinzuaddiren. Ob hiermit die schon von mehreren Autoren ausgesprochene Vermuthung in Verbindung zu bringen ist, dass die granulirten einkernigen Knochenmarkzellen aus nicht granulirten hervorgehen, müssen wir dahingestellt sein lassen, obwohl die Annahme der Autoren nach unserer Erfahrung viel für sich hat.

Zu erwähnen ist ferner, dass die kleinkernigen Knochenmarkzellen, auf deren Unterscheidung von grossen hämoglobin- und kernhaltigen Zellen durch Fixirung und Färbung besonderes Gewicht gelegt worden war, gerade bei Carcinom zahlreicher zu finden waren, als in allen übrigen Fällen.

Ebenso wie bei Tuberculose waren auch hier die Riesenzellen häufiger als bei allen anderen Processen anzutreffen.

Besonders auffällig ist die Grösse der Anzahl der kernhaltigen rothen Blutkörperchen, welche in Bezug auf ihren häufigen bläschenförmigen Kern, die knospenartige Vermehrung der Zellkerne und ihre Polychromasie denen bei Tuberculose ähnlich waren. Wenn auch die Grösse der kernhaltigen Rothen von der der Normoblasten nicht abwich, so fanden sich gerade bei Carcinom einige sichere Megaloblasten.

Milz und Leberblut verhielten sich hier wie bei Tuberculose, es wurden ferner verhältnissmässig oft die Riesenzellen gefunden.

Betrachten wir die von uns im Knochenmark bei den einzelnen krankhaften Zuständen erhobenen Befunde noch einmal im Zusammen-



hang, dann können wir das Ergebniss unserer Untersuchung in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. Ein Knochenmark mit vorherrschendem myelocytischen Typus fand sich bei Tuberculose, Sepsis und Pyämie, Herzkrankheiten, bei Nephritis, bei Carcinom.

2. Ein lymphocytischer Typus wurde gefunden bei Pneumonie, Lebercirrhose und solchen krankhaften Zuständen, wo die Lymphdrüsen mitafficirt waren.

3. Durchweg war eine Parallelität zwischen der Zahl der grossen Lymphocyten und der Myelocyten zu bemerken.

4. Die mehrkernigen Neutrophilen waren da am zahlreichsten, wo Eiterungen resp. Ulcerationen bestanden.

5. Die Eosinophilen waren am zahlreichsten bei Pneumonie und Nephritis. Waren in anderen Fällen die Eosinophilen vermehrt, dann bestand als Miterkrankung häufig Nephritis.

6. Bei Tuberculose und Carcinom waren sowohl die Riesenzellen, als auch die Normoblasten stark vermehrt.

7. Megaloblasten fanden sich in sehr geringer Menge bei einem Falle von Nephritis und bei einigen Fällen von Carcinom.

Wir können also mit einigem Recht sagen, dass die Zusammensetzung der Knochenmarkzellen bei einer und derselben Krankheit häufig eine gleiche oder ähnliche ist und dass verschiedenen Krankheitsarten häufig eine entsprechend verschiedene Zusammensetzung der Knochenmarkzellen eigen ist.

Doch ist meiner Ansicht nach ein Urtheil darüber, ob eine ganz bestimmte Krankheit eine bestimmte Zusammensetzung der Knochenmarkzellen des Erkrankten bedingt, nur durch die Untersuchung einer ausserordentlich grossen Zahl von Krankheitsfällen mit reinem klinischen Verlauf und ganz einheitlichen pathologisch-anatomischen Befunden zu gewinnen.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Dr. med. C. S. Engel meinen verbindlichsten Dank für die Anregung und Unterstützung bei dieser Arbeit auszusprechen.



XXXVII.

Aus der I. medicinischen Klinik (Hofrath Nothnagel) in Wien.

Die Chlorausscheidung im Harn und ihre Beziehungen zu den Verdauungsvorgängen.

Von

stud. med. **Albert Müller** und stud. med. **Paul Saxl.**

1.

Ueber die Bedeutung der Chlorverbindungen im Haushalte des Organismus sowie über die Chlorausscheidung im Harn liegen zahlreiche Untersuchungen vor. Diese lassen sich nach den verschiedenen Gesichtspunkten gruppiren, die sich bei der Behandlung des vorliegenden Problems ergeben haben.

So hat Hegar (1) (1852) die Menge der stündlich und täglich im Harn ausgeschiedenen Chlorverbindungen bei normalen Individuen bestimmt; Bidder und Schmidt (2), Munk (4), C. Voit (5) studirten die Chlorausscheidung im Hunger und namentlich im Salzhunger; J. Forster (3) und Kast (8) beschäftigten sich mit dem Problem des Verhältnisses der circulirenden Chlor- und Eiweisssubstanzen; Biernatzky (7), C. Voit (5), Straub (6), Krummacher (9), Dubelir (10), W. H. Thompson (11), M. Gruber (12), Asher (13), Hanke und Spiro (14) untersuchten die diuretische Wirkung des Kochsalzes und die Beziehung eingeführter grosser Kochsalzmengen zum Eiweisszerfall; W. Filehne (15) studirte die ausschwemmende Wirkung des Wassers auf die Kochsalzausfuhr. v. Bunge (16) stellte die physiologische Bedeutung des Chlornatriums fest, die Kalisubstanzen im menschlichen Organismus zu entgiften; L. Frederique (17) suchte diese Theorie Bunge's zu widerlegen; Lehmann (18) stellte genaue Blutanalysen an und fand, dass der Chlorgehalt des Blutes auch unter wechselnden Bedingungen constant ist; Redtenbacher (19), Röhmann (20), Howitz (21), Hutchison (22) etc. beschrieben die Verminderung der Kochsalzausfuhr bei Pneumonien und einigen anderen acuten fieberhaften Krankheiten, Moraczewsky (23) und Schopf (24) stellten eine Verminderung der Kochsalzausfuhr bei Anämien und Kachexien fest etc.

Eine weitere Folge von Arbeiten beschäftigte sich mit der Resorption der Chloride vom Magen her (v. Mering (25), der Ansammlung der Chloride in der Magenschleimhaut zur Zeit der Salzsäureproduction (Heidenhain (26), Nencky und Schumanowsky (27), der Production von Magensaft im Chlorhunger (Cahn (28), der chemischen Umwandlung des NaCl im Blute zum HCl des Magensaftes (Maly (29), dem möglichen Zusammenhang zwischen dem im Magen befindlichen NaCl und der HCl-Bildung im Magen (Koeppe (30). Auch liegen zahlreiche Untersuchungen über eine Herabsetzung der täglichen Chlorausscheidungsmenge durch

Hypersecretion von Magensaft vor. Diese wurde von Rosenthal (31), G. Sticker (32), Gluzinsky und Jaworsky (34) beschrieben, wobei aber Sticker (32) mit Recht behauptet, dass eine Verminderung der täglich ausgeschiedenen Chlormenge meist nur dann statthat, wenn Bedingungen zur Retention des Magensaftes (Pylorusstenose, Gastroectasie) oder zu einer Entfernung per os gegeben sind.

Es ist eine allgemein anerkannte und von Bunge (16) ausdrücklich betonte Thatsache, dass die Kochsalzmenge, die wir mit den Speisen aufnehmen, weit grösser ist, als die für die Functionen des Organismus wirklich benöthigte. Andererseits aber geht namentlich aus den Untersuchungen Lehmann's (18) hervor, dass der Organismus unter den verschiedensten Bedingungen bestrebt ist, den Chlorgehalt des Blutes auf gleicher Höhe zu erhalten. Andere Untersuchungen lehren, dass der Organismus auf jeden Versuch, seinen Chlorgehalt herabzusetzen, ungemein präcise reagirt, indem die Chlorausscheidung im Harn rapide sinkt und zwar schon zu einer Zeit, wo der ClNa gehalt des Blutes noch völlig normal ist. Diese Erscheinung der Kochsalzausscheidung steht im vollen Gegensatz zur Harnstoffausscheidung, von der namentlich Rosemann (36) dargethan hat, dass sie sich auch während $1^1/_2$ tägiger Hungerperioden nicht wesentlich ändert.

Neumeister (38) fasst daher zusammen: . . . . „Diese Thatsachen zeigen deutlich, dass die Nierenepithelien die Chlorausscheidung in exacter Weise reguliren, womit ein nahezu constanter NaCl-Gehalt der Säftemasse garantirt wird. . . Da nämlich alle thierischen Organismen energisch bestrebt sind, den etwa 0,5 pCt. betragenden NaCl-Gehalt ihrer Säfte, ohne welchen das Leben der Zelle bald Noth leidet, unverändert zu bewahren, so folgt jeder höheren Belastung des Blutes mit NaCl die Entlastung desselben durch die Nieren und andererseits sinkt die Chlorausscheidung im Hungerzustande oder bei salzfreier Kost sogleich auf ein Minimum.“

Nun ist aber der Chlorgehalt des Organismus namentlich zur Zeit der Verdauung grossen Schwankungen unterworfen. Es war die Möglichkeit gegeben, dass eine so beträchtliche Beanspruchung des Chlorgehaltes des Blutes, wie sie zunächst während der HCl-Production im Magen stattfindet, sich in der Chlorausscheidung im Harn zur Geltung bringe. Denn ohne dass man die Gesammtmenge der producirten HCl nach dem heutigen Stande unseres Wissens genau angeben kann, ist doch durch die Versuche Pawlows (39) dargelegt worden, dass die Menge des Magensaftes, die zur Verarbeitung einer grösseren Mahlzeit producirt wird, eine sehr bedeutende ist. Nehmen wir nun ganz beiläufig an, dass nach einem Mittagessen $^1/_2$ l einer 0,4 proc. HCl im Magen producirt wird (die Werthe sind eher zu niedrig als zu hoch bemessen), so beträgt die dieser HCl-Menge entsprechende NaCl-Menge 3,3 g. Diese 3,3 g — ca. ein Drittel der durchschnittlich täglichen Kochsalzausscheidung — werden dem Blut in kurzer Zeit entzogen, ein Verlust, der nur langsam durch die kaum bedeutende Resorption vom Magen her, [Brandl (49), v. Mering (25)] und durch die erst später intensiv einsetzende Darmresorption paralysirt wird. Auf der Höhe der Darmresorption werden aber Kochsalzmengen im Ueberschuss dem Blut, beziehungsweise dem Organismus zugeführt.

In den folgenden Versuchen wurde nun der zeitliche Verlauf der Chlorausscheidung beobachtet, um festzustellen, ob die eben angeführten

Schwankungen des ClNa-Gehaltes des Organismus sich auch im Harne nachweisen lassen.

Hegar[1]) hat bereits den zeitlichen Verlauf der Chlorausscheidung im Harn studirt, ohne aber — seine Arbeit ist aus dem Jahre 1852, wo man von Magensaft etc. noch wenig wusste — in oben ausgeführter Hinsicht Resultate zu erzielen.

Auch G. Sticker (32) hat Versuche angestellt — seine Problemstellung war der unsern ähnlich —, ohne zu positiven Ergebnissen zu gelangen. Wir glauben nicht darauf eingehen zu müssen, aus welchen Gründen es Sticker nicht gelang, eine Beziehung zwischen der Magenthätigkeit und dem zeitlichen Verlauf der Chlorausscheidung durch den Harn festzustellen und bemerken nur, dass sich Sticker mit zwei Versuchsreihen begnügte und dass er vielleicht gewisse Cautelen nicht befolgte, die später bei der Methodik unserer Versuche besprochen werden sollen.

2.

Die Versuche wurden durchwegs an Menschen angestellt. Dabei dienten, wo es sich um Ermittlung physiologischer Verhältnisse handelte, als Versuchspersonen meist die Verfasser selbst. — Die überwiegende Mehrzahl der Versuche wurde an einem der Verff. (Müller) angestellt. Bei diesem ergab die Prüfung der Magenfunctionen durch Probefrühstück normale Motilität und Secretionswerthe an der oberen Grenze der Norm — (Freie HCl = 1,9 pro Mille; Gesammtacidität = 80). Bei dem zweiten Verfasser (Saxl), der sich ebenso wie der erstgenannte vollkommen gesund und beschwerdefrei fühlte, ergab die Ausheberung normale Magenmotilität bei starker Subacidität des Magensaftes. An ihm wurden daher nur Versuche angestellt, bei denen es auf die physiologische Thätigkeit des Magens nicht ankam.

Die in den einzelnen Versuchstagen aufgenommene Nahrung und die Zeit ihrer Aufnahme ist, soweit nöthig, angegeben. Die Beschäftigung war an den Versuchstagen im Wesentlichen die gleiche, wie sie die Thätigkeit in der Klinik, im Laboratorium und die Ausarbeitung unserer Versuche bedingte. Grosse körperliche Anstrengung oder Arbeit kamen nicht vor; starkes Schwitzen wurde vermieden. — Im Allgemeinen sei hier erwähnt, dass wir uns bei allen unseren Versuchen von Diureticis möglichst enthielten. Alkohol, Thee, schwarzer Caffee wurde an den Versuchstagen nicht genommen. Auch darauf wurde stets Rücksicht genommen, dass die Intervalle zwischen den Nahrungsaufnahmen möglichst gross waren.

Für die Klärung pathologischer Verhältnisse sind Kranke herangezogen worden, die dem Materiale der 1. medicinischen Klinik (Hofrath Nothnagel) entnommen wurden. Da diese Versuche eine gewisse Belästigung der Patienten darstellen, da die Harnentleerung häufig und zu bestimmter Zeit erfolgen muss, andererseits Alles von dem guten Willen

1) Die Arbeit Hegar's ist uns nur im Auszug zugänglich gewesen, weswegen wir von seinem Zahlenmaterial etc. keinen Gebrauch machen konnten.



und der Intelligenz der Patienten abhängt, so erstrecken sich diese Versuche gewöhnlich auf eine kürzere Zeitdauer und können die zeitlichen Angaben nicht auf den gleichen Grad der Exactheit Anspruch erheben, wie die Versuche an uns selbst.

Der Harn wurde in bestimmten Zeitintervallen entleert, die Zeit der Harnentleerung stets angegeben. Die Zeit zwischen zwei Harnentleerungen entspricht der Füllungszeit der Blase oder — was dasselbe ist — der Secretionszeit der Niere, wobei wir natürlich von Retentionsharn in der Blase absahen, der unter physiologischen Bedingungen auch kaum in Betracht kommen dürfte. Diese Intervalle sind in unsern Versuchen ungleich, die Harnentleerungen drängen sich um die Mahlzeiten herum — den Intentionen der Versuche entsprechend — in grösserer Zahl zusammen, während der Nachtharn gewöhnlich in einer einzigen Portion gesammelt wurde.

Die jeweilig entleerte Menge des Harns wurde in ccm bestimmt. Da es uns aber bei allen Versuchen nicht auf die absoluten Werthe, sondern auf Vergleichswerthe ankam, rechneten wir den Werth jedes Mal auf die Zeiteinheit, die Stunde um. Wenn also z. B. die in der Nacht entleerte Harnmenge von 8 Stunden 480 ccm beträgt, so ist die durchschnittliche Menge pro Stunde $\frac{480 \text{ ccm}}{8} = 60$ ccm; wenn in einem halbstündigen Intervall 30 ccm entleert werden, beträgt der Werth pro Stunde 30 ccm $\cdot$ 2 = 60 ccm.

Sodann wurde das specifische Gewicht jeder Harnportion mit dem gebräuchlichen Urometer gemessen. In fast allen Versuchen wurde auch die Acidität der einzelnen Harnportionen durch Titrirung mit $^1/_{10}$ Normalnatronlauge bestimmt, wobei als Indicator alkoholische Phenolphtaleinlösung diente.

Nachdem wir von diesen Aciditätswerthen keinen weitergehenden Gebrauch machten, es auch nicht auf die absoluten Werthe, sondern nur auf die Schwankungen der Aciditätscurve ankam, glauben wir auf den Streit um die Methode der Aciditätsbestimmung im Harn nicht weiter eingehen zu müssen. Die angeführten Zahlen geben die Anzahl der ccm $^1/_{10}$ Normalnatronlauge, welche nöthig sind, um das betreffende (stündliche) Harnquantum zu neutralisiren.

Schliesslich wurde an jeder Harnportion der Chlorgehalt quantitativ bestimmt. Dazu verwandten wir die Titrirmethode nach Volhard, die für unsere Zwecke genügend genaue Resultate lieferte. Der Chlorgehalt wurde auf Kochsalz umgerechnet und ist in den Tabellen als solcher angegeben.

Auf diese Weise war es möglich geworden, die Kochsalzmengen der einzelnen, auf die Stunde umgerechneten Harnmengen mit einander zu vergleichen und so zu bestimmen, zu welchen Zeiten die absolute ausgeschiedene Kochsalzmenge grösser oder geringer wird. Es brachte



aber die Thatsache, auf die Bouveret (40) hingewiesen hat, dass nämlich bei Hypo- und Hypersecretionen von Magensaft das Verhältniss von ausgeschiedenem Chlor- und Harnstoff sich ändere sowie die folgenden Erwägungen den Gedanken mit sich, dass es zweckmässig sein müsste, jedes Mal das Verhältniss der ausgeschiedenen Chlormenge zur ausgeschiedenen Harnstoffmenge zu bestimmen. Da es aber nicht thunlich war, bei all den zahlreichen Versuchsreihen quantitative Harnstoffbestimmungen zu machen, haben wir uns nur auf eine annähernde Berechnung der ausgeschiedenen Stickstoffmenge beschränkt, die als Vergleichswerth immerhin brauchbar erscheint.

Nach Vierordt kann man die im Harn ausgeschiedene Menge fester Bestandtheile empirisch berechnen, wenn man die zwei letzten Stellen des specifischen Gewichtes mit der Zahl 2,2337 multiplicirt. Man erhält so die in 1 l Harn enthaltene Gesammtmenge fester Bestandtheile; diese haben wir in unseren Versuchen auf die jeweilige Harnmenge umgerechnet. Dieses Verfahren macht keinen Anspruch auf grosse Genauigkeit, giebt aber immerhin recht gute Annäherungswerthe und seine Verwendung zu einem Vergleichswerth, wie wir dies unten ausführen wollen, bedarf wohl keiner weiteren Rechtfertigung. In dieser Gesammtmenge der festen Bestandtheile ist auch das Chlornatrium inbegriffen. Um aber dieses isoliren und den anderen gegenüberstellen zu können, wurde sein Gewicht vom Gesammtgewicht der festen Bestandtheile subtrahirt. Es sei gestattet, der Deutlichkeit halber ein Beispiel zu geben: Harnmenge = 56 ccm; specifisches Gewicht = 1018; Kochsalzgehalt = 0,94 g. Die Gesammtmenge der festen Bestandtheile $= \frac{56}{1000} \times 18 \times 2,2337 = 2,25$ g. Diese Gesammtmenge der festen Bestandtheile vermindert um die Kochsalzmenge, giebt uns die übrigen festen Bestandtheile. Diese entsprechen im Wesentlichen der Stickstoffausscheidung.[1]) Im Folgenden bezeichnen wir diese „Gesammtmenge der übrigen festen Bestandtheile" der Kürze wegen bloss als Stickstoffausscheidung. Die Berechtigung dazu verleiht der Umstand, dass im Durchschnitt 80 pCt. dieses Factors Stickstoffsubstanzen sind und dass es nicht auf die einzelnen Werthe als solche, sondern auf die Schwankungen dieser Werthe gegenüber denen der Kochsalzwerthe ankam. Und diese Schwankungen werden in ausschlaggebender Weise durch die Harnstoffausscheidung bestimmt; wobei wir nebenbei auch daarauf hinweisen möchten, dass die Schwankungen einiger anderer

1) Tigerstedt (42) giebt in diesem Lehrbuch der Physiologie für den normalen Tagesharn an: Im Ganzen werden pro Tag 60 g fester Bestandtheile ausgeschieden; 35 g stickstoffhaltiger (darunter ca. 30 g Harnstoff), 15 g ClNa und 10 g anderer anorganische Bestandtheile. Wenn man aber das NaCl den übrigen festen Bestandtheilen des Harns gegenüberstellt, so sind im Mittelwerth 80 pCt. dieser festen Bestandtheile Stickstoffsubstanzen.



Substanzen, die wie die Stickstoffausscheidung von der Eiweisszersetzung abhängen, wie die Schwefelsäuren etc., in ihren Schwankungen denen des Harnstoffes parallel gehen. — Die Curven der „Stickstoffausscheidung", die wir auf diesem Wege gewonnen haben, stimmen mit den von Rosemann (36), Tschlenoff (37) u. A. durch exacte Versuchsreihen aufgestellten Curven im grossen Ganzen überein.

Dass diese Gegenüberstellung der Chlornatrium- und Stickstoffcurve wünschenswerth ist, bedarf eigentlich keiner weiteren Erläuterung. Nur auf eines möge in Kürze hingewiesen werden: Einerseits wird die Menge und Concentration des ausgeschiedenen Harns bedingt durch eine Reihe physikalischer Momente, unter denen die Niere arbeitet, durch den Druck im Gefässsystem, durch den Wasserreichthum des Blutes, durch den osmotischen Druck, durch den Gesammtreichthum des Blutes an harnfähigen Substanzen etc. Anderseits hängt die chemische Zusammensetzung des Harns gewiss nicht in letzter Hinsicht von der jeweilig vorhandenen Menge der einzelnen zur Ausscheidung bestimmten Substanzen im Blute ab. Diese Menge der einzelnen im Harne erscheinenden Substanzen wechselt aber nach der Individualität derselben, nach ihrer Herkunft, ihrer Bildung und ihrem Aufbau, eventuell ihrer sonstigen Verwendung im Haushalte des Organismus. — Dementsprechend kann eine absolute Verminderung der Chlorausscheidung z. B. eintreten, wenn überhaupt wenig Harn ausgeschieden wird. Das Verhältniss des Chlors zu den übrigen ausgeschiedenen Substanzen kann dabei völlig normal sein. Andererseits kann aber die Verminderung der Chlorausscheidung darin zum Ausdruck kommen, dass bei normaler Menge eine Aenderung des Verhältnisses von ausgeschiedenen Chlor- und Stickstoffsubstanzen eintritt, also eine relative Chlorverminderung im Harn auftritt. Deswegen wurde in den einzelnen Versuchen das Verhältniss von ausgeschiedenen Kochsalz- und den übrigen festen Bestandtheilen bestimmt und jedesmal berechnet, wieviel Gramm Kochsalz auf 100 g übriger fester Bestandtheile kommen. Diese Verhältnisszahl ist naturgemäss unabhängig von der jeweiligen Menge des Harns und somit unabhängig von jenen oben angeführten Momenten, die die Schwankungen der Menge des Harns und damit parallel gehend der absoluten Menge der einzelnen Bestandtheile bedingen. Hingegen kommen die Eigenschwankungen des Kochsalzes und der Stickstoffsubstanzen (s. o.) in dieser Verhältnisszahl klar zum Ausdruck. — Auf diese Weise war die Möglichkeit gegeben, neben den „absoluten" Kochsalzwerthen „relative" Kochsalzwerthe zu gewinnen. — —

In der curvenmässigen Darstellung unserer Versuche giebt die Abscisse die Zeit in Stunden an; die Punkte an der Basis bezeichnen den Zeitpunkt der Harnentleerung; der Zwischenraum zwischen diesen Punkten entspricht der Zeit zwischen je zwei Harnentleerungen. — Die ausgezogene Curve ist die Curve der Kochsalzausscheidung; die punctirte



die der Stickstoffausscheidung; die gestrichelt-punctirte die des Verhältnisses von Kochsalz zur Stickstoffausscheidung; die gestrichelte ist die Curve der Acidität. Die Pfeile bedeuten den Beginn der Mahlzeit.

3.

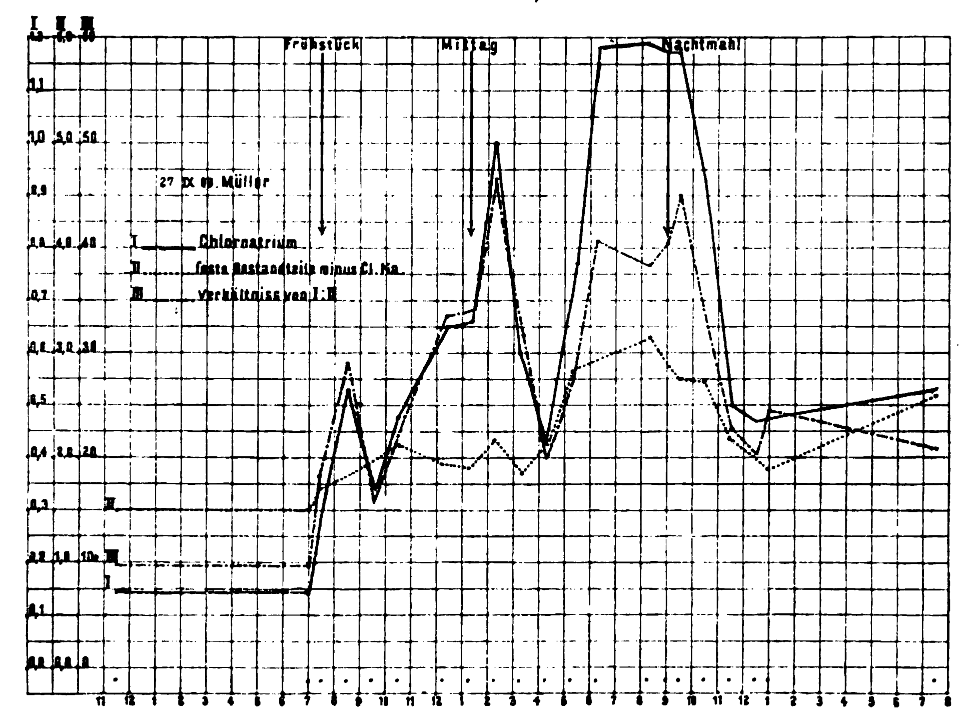
Die angestellten Versuche verfolgten zunächst den Zweck, festzustellen, ob sich in der täglichen Chlorausscheidung des Gesunden eine gewisse Regel- und Gesetzmässigkeit nachweisen lasse, wie ja Rosemann u. A. eine solche für die Harnstoffausscheidung nachgewiesen haben. Eine grössere Zahl von Versuchen ergab thatsächlich eine solche Gesetzmässigkeit in der täglichen Chlorausscheidung. Wir wollen daher an der Spitze der mitzutheilenden Versuchsreihen den typischen Verlauf der täglichen Chlorausscheidung wiedergeben und entnehmen denselben unserer vorläufigen Mittheilung (56).

Harnportionen	Zeit der Ausscheidung des Harnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Spezif. Gewicht des Harnes	Auf 1 Stunde berechnet werden ausgeschieden:				Auf 100 Gew.-Th. Stickstoffsubstanzen kommen Gew.-Th. ClNa	I. 27. IX. 1903 Müller
				Aciditätsfact. in ccm $^1/_{10}$ N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatrium in g	Feste Bestandth. minus ClNa in g		
I.	11 h 30 — 7 h	250	1022	21,6	33,3	0,145	1,48	9,8	—
II.	7 h — 7 h 30	22	1020	19,1	44	0,302	1,67	18,1	7 h 30 Frühst.
III.	7 h 30 — 8 h 30	58	1018	20,0	58	0,532	1,81	28,8	—
IV.	8 h 30 — 9 h 30	51	1020	21,2	51	0,341	1,94	16,1	—
V.	9 h 30 — 10 h 30	55	1021	20,9	55	0,473	2,11	22,4	—
VI.	10 h 30 — 12 h 15	102	1020	20,2	58	0,646	1,96	33,3	—
VII.	12 h 15 — 1 h 15	58	1020	23,2	58	0,739	1,86	39,5	—
VIII.	1 h 15 — 2 h 15	75	1019	33,0	75	1,010	2,17	46,5	1 h 15 Mittagessen
IX.	2 h 15 — 3 h 15	55	1020	25,0	55	0,596	1,86	32,1	—
X.	3 h 15 — 4 h 15	54	1021	27,0	54	0,424	2,11	20,1	—
XI.	4 h 15 — 5 h 15	80	1020	34,4	80	0,763	2,81	27,2	—
XII.	5 h 15 — 6 h 15	102	1018	34,7	102	1,183	2,92	40,3	—
XIII.	6 h 15 — 8 h 15	194	1020	30,1	97	1,193	3,14	38,0	—
XIV.	8 h 15 — 9 h	68	1020	25,5	91	1,174	2,90	40,5	—
XV.	9 h — 9 h 30	44	1020	23,8	88	1,175	2,75	42,7	9 h Nachtmahl
XVI.	9 h — 10 h 30	82	1020	27,1	82	0,926	2,73	33,9	—
XVII.	10 h 30 — 11 h 30	55	1022	23,1	55	0,503	2,20	22,9	—
XVIII.	11 h 30 — 12 h 30	57	1022	22,8	57	0,467	2,33	20,4	—
XIX.	12 h 30 — 1 h	27	1023	19,0	54	0,475	1,93	24,6	—
XX.	1 h — 7 h 30	410	1020	23,9	63	0,531	2,57	20,7	—

Der Einfluss der Mahlzeiten ist unverkennbar und giebt der Curve ihr Gepräge. Wir gehen von der Chlornatriumcurve aus, und zwar von dem Mittagessen. Unmittelbar nach der Mahlzeit tritt eine Steigerung der Kochsalzausscheidung auf; dieser folgt eine tiefe Senkung, an die sich wieder eine bedeutende Steigerung anschliesst. Denselben Elementen begegnen wir bei den anderen Mahlzeiten. Die Senkung ist beim Frühstück weniger ausgeprägt, beim Abendessen ist die Steigerung der Koch-

salzausscheidung in dieser (!) Curve kaum angedeutet, die tiefe Senkung ist vorhanden; die Steigerung, die nun analog der Mittagsverdauung folgen sollte, fehlt beim Abendessen. Es lässt sich diese letztgenannte Erscheinung aus der weiter unten ausführlich besprochenen, schon von Hegar beschriebenen Thatsache erklären, dass die Chlorausscheidung als solche in der Nacht sehr herabgesetzt ist (s. u.); die Kochsalzausscheidung am Morgen zeigt hingegen in der Regel um so höhere Werthe.


Curve 1[1]).



Die „Stickstoffcurve" zeigt einen im allgemeinen ähnlichen Verlauf. Die niedrigen Nachtwerthe, das Ansteigen nach dem Mittagessen und am Morgen charakterisiren diese Aehnlichkeit. Ganz besonderes Gewicht muss man aber auf die Verschiedenheiten der beiden Curven legen. Im Allgemeinen zeigt sich der Stickstoff als das stabilere, das Chlornatrium als das labile Element. Vor Allem aber hat die tiefe Einsenkung der absoluten Chlornatriumausscheidung nach den Mahlzeiten in der Stickstoffcurve kein Aequivalent. Die Stickstoffausscheidung steigt nach den Mahlzeiten — abgesehen von geringen Schwankungen — ganz continuirlich und langsam.

Die dritte Curve giebt das jeweilige Verhältniss zwischen Chlornatrium- und Stickstoffausscheidung. Auch hier sind tiefe Einsenkungen einige Stunden (1 bis 3) nach den Mahlzeiten ganz besonders deutlich ausgeprägt. Die Steigerungen in der Kochsalzausscheidung zeigen sich sehr klar in diesen Verhältnisszahlen, die im Allgemeinen mit der

1) Curven und Versuche tragen die gleiche Nummer.

Curve der Kochsalzausscheidung parallel gehen; nur macht diese Curve geringe Excursionen, wo Kochsalz- und Stickstoffausscheidung gleichartige Bewegungen zeigen, grössere Excursionen dagegen, wo diese beiden Elemente divergiren. Beim Abendessen, wo die Kochsalzcurve im Wesentlichen unverändert bleibt, giebt unsere Curve eine deutliche Steigerung, da der Stickstoff um dieselbe Zeit sinkt, demnach die absolute Chlorausscheidung zwar gleichgeblieben, die relative dagegen gestiegen ist.

Wir fassen zusammen: In der Curve der Kochsalzausscheidung zeigt sich deutlich der Einfluss der Nahrung. Der Mahlzeit entsprechend finden wir: Kleine Steigerung, dann eine Senkung und ihr folgend eine abermalige Steigerung der absoluten und relativen Kochsalzausscheidung.

Auf Grund dieses und der weiter unten mitgetheilten Versuche ergab sich folgende Deutung der Schwankungen der Chlorcurve: Die Steigerung der Kochsalzausscheidung unmittelbar nach der Mahlzeit steht im Zusammenhang mit der Resorption der Chloride vom Magen her; die Senkung, die dieser Steigerung folgt und mehrere Stunden anhält, entspricht dem Verbrauch des Chlornatriums des Blutes für die Salzsäurebildung im Magen; die folgende Steigerung der Kochsalzausscheidung geht parallel der Kochsalzresorption im Darmtract. Soweit die HCl-Production im Magen und die Zufuhr durch die Resorption gleichzeitig vor sich gehen, kann natürlich im Blut und Harn nur ihre Differenz zum Ausdruck kommen.

Der Verlauf der Chlorcurve zeigt demnach, wenn die im Folgenden noch zu beweisende Deutung richtig ist, einen die Curve beherrschenden Zusammenhang zwischen der Chlorausscheidung im Harn und den oben angeführten Vorgängen im Magendarmtrakt.

Zur Aciditätscurve (diese blieb im Versuch I irrthümlicher Weise unausgeführt) bemerken wir, dass die gefundenen Aciditätswerthe fast in allen Tabellen angeführt und in den Curven ausgezogen wurden, zunächst um das umfangreiche Material in dieser Hinsicht nicht unbenutzt zu lassen. — Die Frage der Aciditätssenkung im Harn zur Zeit der Magenverdauung ist strittig. Beneke (43), Vogel (44), Linossier (45) u. A. leugnen sie, Quincke (46), Sticker und Hübner (33), Friedberger (47) u. A. suchten sie als bestehend nachzuweisen. — Eine Uebersicht unseres Materials ergiebt, dass eine Verringerung der Harnacidität nach dem Mittagessen ein zwar häufiges, aber keineswegs regelmässiges und typisches Vorkomniss ist. Nach den anderen Mahlzeiten tritt eine Senkung der Harnacidität nur selten auf. — —

Der vorliegende Versuch giebt ein typisches Bild der zeitlichen Kochsalzausscheidung im Harn im Verlauf eines Tages. Es braucht wohl nicht erst besonders erwähnt zu werden, dass nicht alle in dieser



Hinsicht angestellten Versuche ein in allen Theilen so typisches Resultat ergaben. Es erklärt sich das aus den mannigfachen Einflüssen, denen der Stoffwechsel unterworfen ist, die sich durchkreuzen und die von wechselnder, nicht immer controllirbarer Grösse sind. Um daher möglichst sicher zu gehen und eine einwandfreie Deutung der Schwankungen der Chlorausscheidung zu gewinnen, mussten die Versuchsbedingungen in mannigfacher Weise abgeändert und so „Experimente am normalen Individuum“ angestellt werden: Es mussten die einzelnen Theile der gewonnenen Kochsalzcurve isolirt und willkürlich abgeändert werden. Auch pathologische Fälle können mit entsprechender Vorsicht zur Klärung der Verhältnisse herangezogen werden.

Bevor wir nun in der Besprechung der Versuche fortfahren, seien die allgemeinen Cautelen präcisirt, unter deren Beobachtung die Versuche befriedigende Resultate zu liefern pflegen. 1. Die Mahlzeiten dürfen nicht zu häufig sein und müssen jedenfalls zeitlich so weit von einander liegen, dass nicht eine Steigerung der Kochsalzausscheidung im Harn, die durch eine Mahlzeit bedingt ist, eine Senkung verdeckt, die durch eine zweite Mahlzeit hervorgerufen wird oder umgekehrt, was z. B. der Fall wäre, wenn ein zweites Frühstück oder eine Nachmittagsjause genommen würde. 2. Die Mahlzeiten müssen physiologischen Charakter haben; und zwar gilt das sowohl von der Qualität der Nahrung, um den Verdauungsorganen nicht ungewohnte Thätigkeit aufzubürden, als auch von der Zeit der Nahrungsaufnahme. Ein reichliches Mittagessen um 9 Uhr früh genommen, ergiebt bis zu einem gewissen Grad andere Resultate, als ein Mittagessen um 1 Uhr. 3. Die absoluten Werthe des ausgeschiedenen Chlors dürfen vor einer Mahlzeit nicht allzuhoch sein, da diese hohen Werthe nicht selten die Schwankungen der Chlorausscheidung verdecken. Es scheint sich in solchen Fällen zuweilen um ein Uebermaass von Kochsalz zu handeln, das im Organismus vorhanden ist. Wir vermieden diese von Anfang an hohen Kochsalzwerthe dadurch, dass wir am Abend vor dem Versuchstag kochsalzarme Nahrung (kein Fleisch etc.) assen. 4. Es empfiehlt sich ferner während der Mahlzeiten nicht zu viel Flüssigkeit und zwischen denselben gar keine zu nehmen, da grosse Flüssigkeitsaufnahme eine gesteigerte Harnmenge verursacht, diese aber eine, wenn auch geringe Steigerung der ausgeschiedenen festen Bestandtheile bedingt (Filehne); daraus erklären sich die hohen specifischen Gewichte des Harns bei vielen Versuchen.

Andere Vorbedingungen und Cautelen, die sich nicht auf das allgemeine Gelingen der Versuche, sondern nur auf die einzelnen Mahlzeiten und die Schwankungen einzelner Bestandtheile der Curve beziehen, sollen an geeignetem Orte angeführt werden.

Nochmals muss hier betont werden, dass im Blut und im Harn immer nur die Differenz zwischen Chlorzufuhr und -Verbrauch zum Ausdruck kommen kann, wo diese beiden Vorgänge gleichzeitig stattfinden.



So ist es klar, dass Resorption vom Magen aus noch stattfindet zu einer Zeit, wo die HCl-Production bereits begonnen hat, und dass andererseits schon die Darmresorption einsetzt, während die HCl-Production noch fortbesteht. Von diesen einander entgegengesetzten Einflüssen wird der stärkere zum Ausdruck kommen. Wir müssen ferner daran denken, dass Chlor nicht nur für die Magensaft- und Harnbildung, sondern auch zur Bildung anderer Secrete verbraucht wird, und dass es auch noch auf andere Weise in der chemischen Werkstätte des Organismus gebunden wird. Doch ist anzunehmen, dass diese Einflüsse quantitativ nicht wesentlich in die Wagschale fallen, dafür spricht das regelmässige Erscheinen der von uns mit der Verdauung in Beziehung gebrachten Schwankungen. Da nun weiter die Ausscheidung der Harnbestandtheile und somit auch der Chloride continuirlich, wenn auch in sehr wechselnder Intensität erfolgt, die Aufnahme aber periodisch und in oft grösseren Intervallen, muss man annehmen, dass eine Mehraufnahme von Chloriden in der Regel erst den Bedarf des Organismus zu befriedigen hat, wobei auch an eine mögliche Aufspeicherung gedacht werden muss, die eine gewisse Stetigkeit gewährleisten würde; nur unter diesen Einschränkungen folgt die wechselnde Chlorconcentration des Harns dem wechselnden Gehalt des Blutes.

4.

Es wurde im Vorstehenden behauptet, dass die Resorption des Kochsalzes vom Magen aus sich in der Chlorausscheidungscurve geltend mache. Ihr entspricht, unserer dort gegebenen Erklärung nach, die Steigerung der Kochsalzausscheidung während und sofort nach der Mahlzeit.

In der oben besprochenen Curve sieht man, dass sich die Kochsalzausscheidung 1 Stunde vor der Mahlzeit auf gleicher Höhe hält. Dem entspricht der nahezu horizontale Theil der Curve von $12^1/_4$ bis $1^1/_4$ Uhr. Diesem horizontalen Stück der Curve folgt ein jähes Ansteigen derselben während und unmittelbar nach der Mahlzeit. Es lag nun sehr nahe, diesen jähen Anstieg mit der aufgenommenen Nahrung in Zusammenhang zu bringen und da um diese Zeit kaum bedeutendere Speisemengen in den Darm gelangt sein konnten, musste daran gedacht werden, diese Steigerung der Chlorausscheidung aus der Resorption vom Magen her zu erklären.

Nun könnte aber gegen diese Deutung der Einwand erhoben werden, dass der Anstieg der Curve nach dem Essen nur scheinbar mit der Mahlzeit zusammenhänge; es könnte angeführt werden, dass ein Ansteigen der Curve den ganzen Vormittag besteht, dass die Unterbrechung dieses Anstieges vielleicht eine zufällige sei und dass der Anstieg nach dem Essen nur die Fortsetzung der Steigerung am Vormittag sei, wobei bemerkt werden soll, dass thatsächlich, wenn die Steigerung am Vormittag eine sehr lebhafte ist, die beiden hier getrennten Curvenanstiege in einander übergehen.

Um eine Aufklärung herbeizuführen, musste die Mahlzeit zu einer Zeit genommen werden, wo die Curve der Kochsalzausscheidung eine deutliche Tendenz zum Sinken zeigte und wo nach aller Erfahrung erwartet werden musste, dass die Curve auch weiter sinken werde. Nimmt man nun in diesem Stadium der Chlorbewegung eine Mahlzeit ein und tritt eine halbe Stunde nach Beginn der Mahlzeit regelmässig eine Steigerung der Kochsalzausscheidung auf, so muss diese Steigerung von der Mahlzeit abhängen. Das ist in den beiden folgenden Versuchen der Fall und auf verschiedenen Wegen erreicht worden.

In dem ersten Versuch, der mehrfach wiederholt ist, wurde nach dem Mittagessen so lange keine Nahrung aufgenommen, bis die Curve die Stadien der vollständigen Verdauung durchlaufen hatte, also bis die Darmresorption sich im Harn nicht mehr geltend machte und entsprechend der mangelnden Kochsalzzufuhr ein deutliches Absinken der Curve eintrat; dann erst, um $^1/_2$12 Uhr Nachts wurde das Nachtessen eingenommen; die prompte Steigerung, die danach eintrat, muss wohl auf die Mahlzeit bezogen werden.

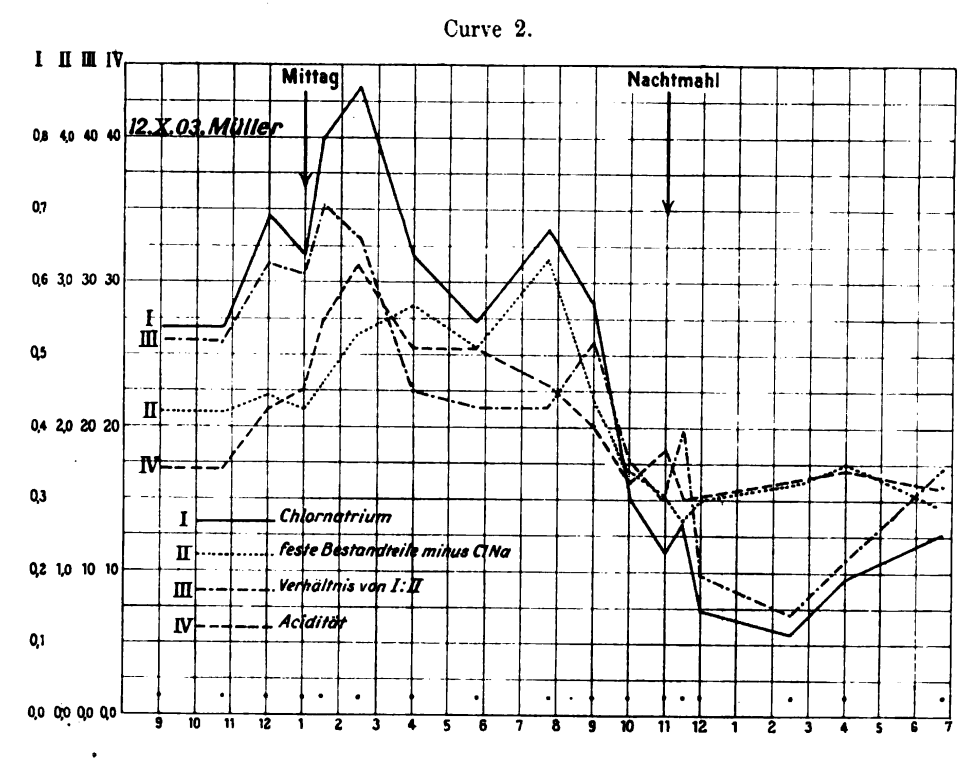
Harnportionen	Zeit der Ausscheidung des Harnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Specif. Gewicht des Harnes	Auf 1 Stunde berechnet werden ausgeschieden:				Auf 100 Gew.-Th. Stickstoffsubstanzen kommen Gew.-Th. ClNa	II. 12. X. 1903 Müller
				Aciditätsfact. in ccm $^1/_{10}$ N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatrium in g	Feste Bestandth. minus ClNa in g		
I.	9 h — 10 h 45	80	1025,5	17,0	46	0,538	2,08	25,8	—
II.	10 h 45 — 12 h	63	1026	21,0	50	0,691	2,21	31,3	—
III.	12 h — 1 h	47	1026	22,6	47	0,639	2,09	30,6	—
IV.	1 h — 1 h 30	28	1025	27,0	55	0,799	2,27	35,2	1 h Mittagessen
V.	1 h 30 — 2 h 30	65	1024	31,2	65	0,868	2,62	33,1	—
VI.	2 h 30 — 4 h	76	1031	25,5	50	0,633	2,83	22,4	—
VII.	4 h — 5 h 45	77	1031,5	25,5	44	0,547	2,55	21,4	—
VIII.	5 h 45 — 7 h 45	112	1030	22,8	57	0,674	3,15	21,4	—
IX.	7 h 45 — 9 h	54	1028	20,1	44	0,557	2,19	25,9	—
X.	9 h — 10 h	30	1030	16,2	30	0,302	1,71	17,7	—
XI.	10 h — 11 h	27	1029	18,4	27	0,228	1,52	15,0	—
XII.	11 h — 11 h 30	13	1028	15,1	26	0,268	1,36	19,8	11 h Nachtmahl
XIII.	11 h 30 — 12 h	12	1031	—	24	0,148	1,51	9,8	—
XIV.	12 h — 2 h 30	65	1030	16,4	26	0,116	1,62	7,2	—
XV.	2 h 30 — 4 h	95	1029	17,1	30	0,190	1,75	10,9	—
XVI.	4 h — 6 h 45	88	1024	16,0	32	0,252	1,46	17,3	—

Da dieser Versuchstag im Folgenden nicht mehr besprochen wird, so sei hier darauf hingewiesen, dass die Chlorausscheidungscurve alle typischen Elemente darbietet, die von den Einflüssen der Mahlzeit abhängig sind. Auf den Vormittagsanstieg der Chlorcurve, der sich durch eine leichte Einsenkung als beendet zeigt, folgt eine Resorptionssteigerung, die abnorm lange anhält ($1^1/_2$ Stunden nach Beginn der Mahlzeit); ihr folgt eine beträchtliche Einsenkung, die bis $5^3/_4$ Uhr dauert, dieser wieder

schliesst sich die Steigerung an, die wir mit der Resorption vom Darmcanal in Zusammenhang bringen. Es folgt dann das bereits besprochene Absinken der Curve am Abend und die Zacke unmittelbar nach der Mahlzeit, die für den Zusammenhang der besprochenen Steigerung mit der Mahlzeit beweisend zu sein scheint; dann folgt ein weiteres Absinken entsprechend den niederen Nachtwerthen.

Bei der „Stickstoffcurve" tritt unmittelbar nach dem Mittagessen eine Steigerung auf, die mit einer mässigen Schwankung bis gegen Abend (8 Uhr) anhält; dann sinkt die Stickstoffausscheidung wie gewöhnlich und zeigt die niedrigen Nachtwerthe.

Curve 2.



In der Curve, die das Verhältniss von Kochsalz : Stickstoff angiebt, erscheint die Senkung nach dem Mittagessen verlängert, was jedoch nur darauf zurückzuführen ist, dass Chlorcurve und Stickstoffcurve von $^3/_4$6 bis 7$^3/_4$ Uhr einen fast parallelen Verlauf zeigen, der in dieser Curve nur als horizontale Linie zum Ausdruck kommen kann. Das langsame Absinken der Kochsalzausscheidung, das rasche Sinken der Stickstoffausscheidung bedingen die relative Steigerung von 7$^3/_4$—9 Uhr, auf die natürlich in diesem Falle kein besonderes Gewicht zu legen ist.

Die Acidität weist Vormittags einen Anstieg auf, dem Nachmittag eine langsame Senkung folgt; diese geht mit einer geringen Schwankung in die constanten Nachtwerthe über. —

Auch der zweite Versuch bewegt sich in derselben Richtung. Hier wurde, um wiederum ein Absinken der Chlorwerthe herbeizuführen, kein

Frühstück genommen. In Folge dessen zeigt die Chlornatriumcurve nach dem Ansteigen in der Frühe den Vormittag über eine deutliche Tendenz zum Abstieg; dem Mittagsmahl entspricht dann eine ähnliche Zacke wie im vorangehenden Versuche, die nicht anders als im Zusammenhang mit der Mahlzeit stehend gedeutet werden kann.

Harnportionen	Zeit der Ausscheidung des Harnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Specif. Gewicht des Harnes	Auf 1 Stunde berechnet werden ausgeschieden:				Auf 100 Gew.-Th. Stickstoffsubstanzen kommen Gew.-Th. ClNa	III. 22. X. 1903 Müller
				Aciditätsfact. in ccm $^1/_{10}$ N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatrium in g	Feste Bestandth. minus ClNa in g		
I.	1 h 30— 6 h 30	124	1028	13,0	25	0,111	1,45	7,6	—
II.	6 h 30— 7 h 30	37	1026	11,1	37	0.347	1,80	19,3	—
III.	7 h 30— 8 h	26	1025,5	10,4	52	0,694	2,27	30,6	—
IV.	8 h — 9 h	47	1026,5	9,6	47	0,628	2,15	29,2	—
V.	9 h —10 h 30	68	1026,5	10,8	45	0,580	2,05	28,6	—
VI.	10 h 30—12 h 15	52	1028	13,2	30	0,394	1,52	25,9	—
VII.	12 h 15— 1 h	15,5	1030	12,2	21	0,241	1,16	20.8	—
VIII.	1 h — 1 h 30	14	1027,5	19,2	28	0.367	1,35	27,1	1 h Mittagessen
IX.	1 h 30 — 2 h	12	1031	20,2	24	0,163	1,46	11,2	—
X.	2 h — 2 h 30	14	1028	18,5	28	0,144	1,61	8,9	—
XI.	2 h 30— 3 h 30	30	1029	22,8	30	0.141	1,80	7,8	—
XII.	3 h 30— 4 h 30	43	1027	25,0	43	0,313	2,28	14,2	—
XIII.	4 h 30— 5 h 30	56	1026	31,4	56	0,677	2,48	27,3	—
XIV.	5 h 30— 6 h 30	79	1024,5	39,5	79	0,925	3,39	27,3	—
XV.	6 h 30— 7 h 15	54	1025,5	34,6	72	0,877	3,08	28,5	—

Curve 3.



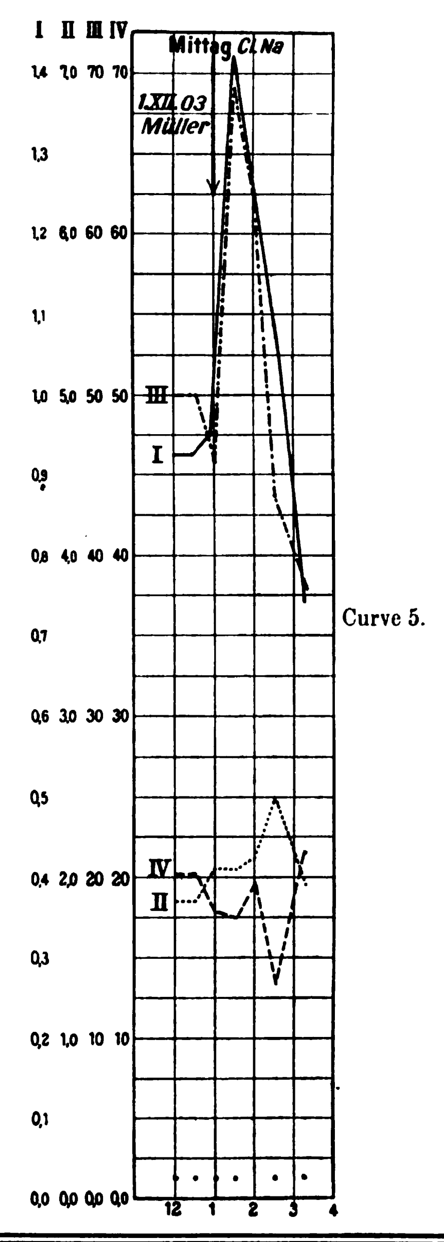
Diese Versuche scheinen uns den Zusammenhang der Mahlzeit mit der in Rede stehenden Chlorsteigerung zu beweisen. Dass diese Chlorsteigerung im Harn von Resorptionsvorgängen im Magen — wie oben behauptet wurde — abhängt, dafür spricht die Thatsache, dass die Steigerung unmittelbar während oder $^1/_2$ Stunde nach Beginn des Essens aufzutreten pflegt, also zu einer Zeit, wo nennenswerthe Speisemengen noch nicht in den Darm gelangt sein können. In dieser Hinsicht wurden auch Controlversuche (Salol) angestellt.

Es war nun nur noch der Beweis zu erbringen, dass diese Steigerung der Kochsalzausfuhr im Harn von der Kochsalzzufuhr aus dem Magen abhänge und nicht von anderen Momenten (angeregter Stoffwechsel, gesteigerter Eiweisszerfall etc.). Dass Halogene im Allgemeinen und Kochsalz im Speciellen vom Magen in ganz erheblichen Mengen resorbirt werden, darüber liegen zahlreiche Angaben in der Literatur vor. (v. Mering, Brandl etc.) Für den vorliegenden Fall handelte es sich nur darum, festzustellen, ob bei chlorarmer Nahrung, wo im Magen jedenfalls weniger Kochsalz resorbirt wird, die Kochsalzsteigerung im Harn geringer wird oder ausbleibt. Vorliegender Versuch zeigt, dass die Kochsalzsteigerung bei chlorarmer Nahrung in der That minimal ist.

Harnportionen	Zeit der Ausscheidung des Harnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Specif. Gewicht des Harnes	Auf 1 Stunde berechnet werden ausgeschieden:				Auf 100 Gew.-Th. Stickstoffsubstanzen kommen Gew.-Th. ClNa	IV. 16. X. 1903 Müller
				Aciditätsfact. in ccm $^1/_{10}$ N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatrium in g	Feste Bestandth. minus ClNa in g		
I.	12 h —12 h 45	43	1024	27,7	57	0,975	2,08	46,9	—
II.	12 h 45— 1 h 30	41	1025	18,5	55	0,954	2,12	45,0	1 h Mittagessen fast ungesalzen
III.	1 h 30— 2 h	46	1026	26,0	52	0,731	2,29	32,4	—

Die absoluten und relativen Kochsalzwerthe unmittelbar nach der Mahlzeit zeigen keine nennenswerthe Aenderung gegenüber denen des Vormittag.

Bei dem nun folgenden Versuch wurde ein gewöhnliches, mässig gesalzenes Mittagessen genommen, und ausserdem während des Essens 2 g ClNa. Wiewohl die Chlorwerthe des Harns vor dem Essen sehr hoch und daher die Bedingungen für das Zustandekommen der Resorptionszacke keineswegs günstig (s. o.) waren, stellte sich eine sehr bedeutende und lang andauernde Steigerung ein; die ihr folgende Senkung ist zwar deutlich ausgesprochen; die absoluten Werthe aber sind ziemlich hoch. Sonst zeigt dieser Versuch keine Besonderheiten.



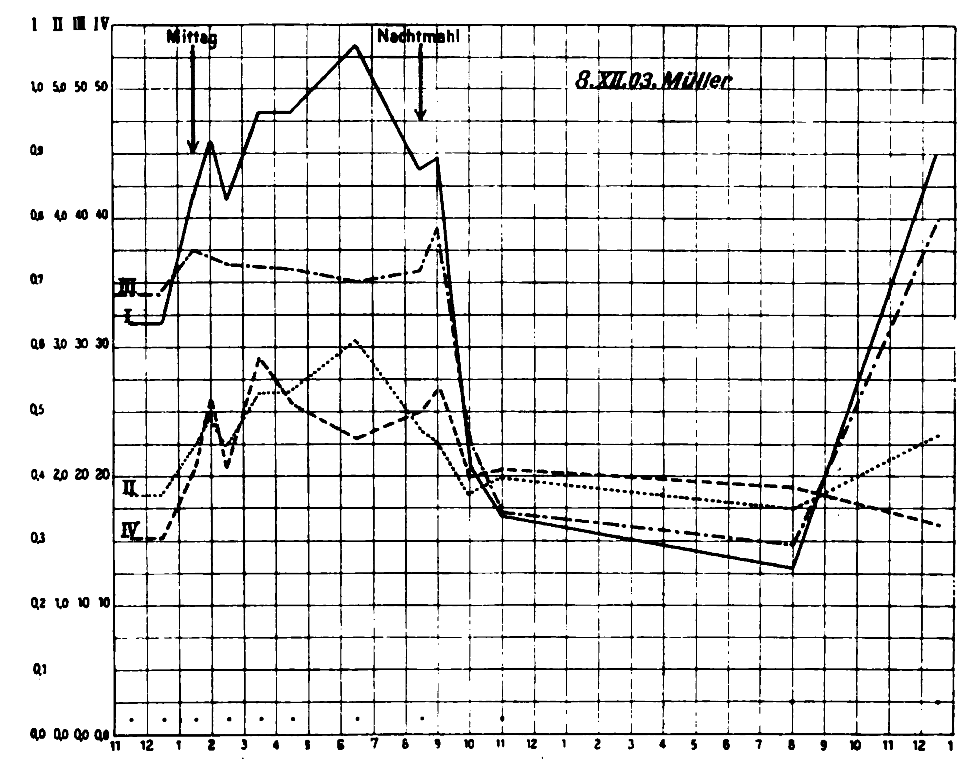
Curve 5.

Harnportionen	Zeit der Ausscheidung des Harnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Specif. Gewicht des Harnes	Auf 1 Stunde berechnet werden ausgeschieden:				Auf 100 Gew.-Th. Stickstoffsubstanzen kommen Gew.-Th. ClNa	V. 1. XII. 1903 Müller
				Aciditätsfact. in ccm $^1/_{10}$ N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatrium in g	Feste Bestandth. minus ClNa in g		
I.	12 h — 12 h 30	26,5	1023,5	20,1	53	0,927	1,85	50,0	—
II.	12 h 30 — 1 h	28	1024	17,9	56	0,951	2,05	45,9	—
III.	1 h — 1 h 30	36	1021,5	17,3	72	1,417	2,04	69,0	1 h Mittagessen
IV.	1 h 30 — 2 h	35	1022	19,6	70	1,329	2,11	63,0	—
V.	2 h — 2 h 30	30,5	1024,5	13,2	61	1,086	2,48	43,8	—
VI.	2 h 30 — 3 h 15	34	1027	21,6	45	0,743	1,97	37,7	—

Ursprünglich hatten wir, um besonders ausgeprägte Resorptionszacken zu erzielen, grössere Kochsalzmengen (5 g) zu der normal gesalzenen Mahlzeit genommen. Es zeigte sich aber, dass in diesen Fällen — ganz wider Erwarten — die Resorptionszacke regelmässig ausblieb. Von den mehrfach wiederholten Versuchen führen wir einen an:

Harnportionen	Zeit der Ausscheidung des Harnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Specif. Gewicht des Harnes	Auf 1 Stunde berechnet werden ausgeschieden:				Auf 100 Gew.-Th. Stickstoffsubstanzen kommen Gew.-Th. ClNa	VI. 8. XII. 1903 Müller
				Acidiätsfact. in ccm 1/10 N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatrium in g	Feste Bestandtheile minus ClNa in g		
I.	11 h 30—12 h 30	40	1028	15,2	40	0,637	1,86	34,2	—
II.	12 h 30— 1 h 30	51	1027	20,4	51	0,836	2,23	37,5	—
III.	1 h 30— 2 h	27	1027,5	25.9	54	0,915	2,46	37,2	1 h 30 Mittagessen, 5 g ClNa
IV.	2 h — 2 h 30	25	1027	20.4	51	0,824	2,25	36,6	—
V.	2 h 30— 3 h 30	60	1027	28,8	60	0,964	2,66	36,2	—
VI.	3 h 30— 4 h 30	60	1027	25,8	60	0,964	2,66	36,2	—
VII.	4 h 30— 6 h 30	136	1027,5	23,1	68	1,067	3,05	35,0	—
VIII.	6 h 30— 8 h 30	100	1029	25,0	50	0,873	2.37	36,0	—
IX.	8 h 30— 9 h	29,5	1029	26,5	49	0,890	2,28	39,0	8 h 30 Nachtmahl
X.	9 h —10 h	33	1031	19,8	33	0,421	1,87	22,5	—
XI.	10 h —11 h	33	1031,5	20,5	33	0,340	1,98	17,2	—
XII.	11 h — 8 h	23,5	1035	19,2	26	0,256	1,74	14,6	—
XIII.	8 h —12 h 30	26,5	1024	16,5	59	0,899	2,26	39,8	—


Curve 6.





In allen Versuchen vermisst man die Steigerung der Kochsalzausscheidung unmittelbar nach der Mahlzeit, die wir sonst beobachtet haben. Erst $1^1/_2$—2 Stunden nach der Mahlzeit zeigt sich eine lebhafte Steigerung der Kochsalzausscheidung, die dann, wenn auch ziemlich unregelmässig, anhält. Dieses späte Auftreten der Chlorvermehrung spricht dafür, dass diese Vermehrung des Kochsalzes im Harn bereits der Darm-resorption entspricht.

Diese anscheinend so paradoxe Thatsache lässt sich mit der von Bönniger (48) gefundenen Erscheinung in Analogie setzen, dass grössere Kochsalzmengen in den Magen gebracht, die Magensaftsecretion (wie die Eiweissverdauung) „äusserst stark" hemmen. Nach unseren Versuchen liegt es nun sehr nahe, daran zu denken, dass durch grössere Gaben von Kochsalz nicht nur die secretorische, sondern auch die resorptive Thätigkeit der Magenschleimhaut gehemmt wird. Ob diese hemmende Wirkung des Kochsalzes auf nervöse Einflüsse (Bönniger) oder auf Beeinflussung der Mucosa (Schüle) oder Verdünnungssecretion (Strauss) zurückzuführen ist, vermögen wir nach unsern Versuchen nicht zu entscheiden.

Es empfiehlt sich daher, wenn es sich aus irgend einem Grunde darum handelt, besonders ausgeprägte Magenresorptionszacken der Chlorausscheidungscurve zu gewinnen, niedrige Werthe vor der Mahlzeit abzuwarten und eine mässig bis stark gesalzene Mahlzeit einzunehmen, ohne jene oben erwähnten grossen Kochsalzmengen zu verwenden. Dann erzielt man $^1/_2$—1 Stunde nach Beginn der Mahlzeit eine Steigerung der Kochsalzausscheidung im Harn, die in ihren absoluten Werthen 0,2—0,5 g ClNa beträgt; die relative Vermehrung gegenüber den Stickstoffsubstanzen beträgt 3—12 pCt.

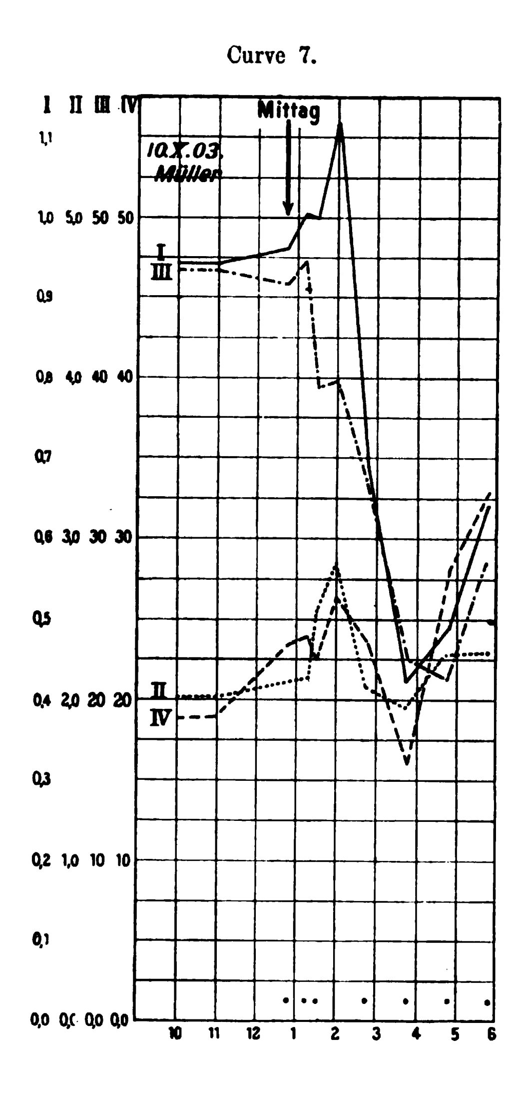
5.

Bei all den angeführten Versuchen findet sich, soweit sie unter normalen Bedingungen angestellt wurden, eine Senkung der Chlorausscheidung, welche unmittelbar nach der „Magenresorptionssteigerung" eingesetzt hat und mehrere Stunden nach der Mahlzeit dauerte. Diesen regelmässigen Befund, dem wir immer wieder begegnen werden, wollen wir noch an einem Beispiel ins Gedächtniss rufen:

Harnportionen	Zeit der Ausscheidung des Harnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Specif. Gewicht des Harnes	Auf 1 Stunde berechnet werden ausgeschieden: Aciditätsfact. in ccm $^1/_{10}$ N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatrium in g	Feste Bestandth. minus ClNa in g	Auf 100 Gew.-Th. Stickstoffsubstanzen kommen Gew.-Th. ClNa	VII. 10. X. 1903 Müller
I.	10 h —11 h	54	1024,5	18,9	54	0,943	2,02	46,7	—
II.	11 h —12 h 45	100	1024	23,4	57	0,962	2,10	45,8	—
III.	12 h 45— 1 h 15	30	1023,5	24,0	60	1,012	2,14	47,3	12 h 45 Mittag-
IV.	1 h 15— 2 h	51	1025	27,5	68	1,100	2,62	40,0	— essen
V.	2 h — 2 h 45	35	1027	23,5	46	0,701	2,08	33,7	—
VI.	2 h 45— 3 h 45	40	1025,5	16,0	40	0,422	1,96	22,7	—
VII.	3 h 45— 4 h 45	45	1027,5	27,9	45	0,485	2,28	21,3	—
VIII.	4 h 45— 5 h 45	57	1023	33,1	57	0,641	2,29	28,0	—



Curve 7.



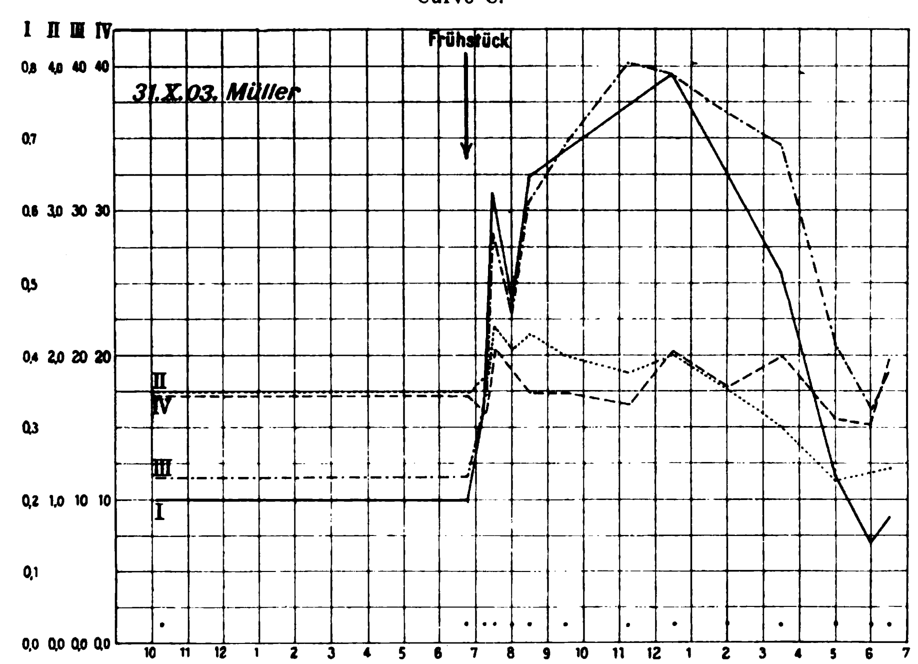
Die „Magenresorptionszacke“ ist, wenn auch mässig deutlich, ausgeprägt. Ihr folgt in den absoluten und relativen Werthen eine mehrstündige Senkung der Kochsalzausscheidung.

Es dürfte vielleicht übertrieben erscheinen, bei dieser Senkung der Kochsalzausscheidung, die trotz Kochsalzzufuhr auftritt und die wir als durch die HCl-Secretion während der Magenverdauung bedingt ansehen, die Frage aufwerfen zu wollen, ob sie mit der Mahlzeit überhaupt in Zusammenhang zu bringen sei. Um aber auf die Beantwortung dieser Frage eingehen zu können, müssen die Verhältnisse beim Hunger festgestellt werden. Da nun die erwähnte Senkung der Chlorausscheidung nach dem Mittagessen am tiefsten und ausgeprägtesten aufzutreten pflegt, wurde in dem folgenden Versuche kein Mittagessen genommen: Nach einem um $6^3/_4$ Uhr Morgens eingenommenen Frühstück wurde bis 6 Uhr Abends gefastet.



Harnportionen	Zeit der Ausscheidung des Harnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Spezif. Gewicht des Harnes	Auf 1 Stunde berechnet werden ausgeschieden: Aciditätsfact. in ccm $^1/_{10}$ N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatrium in g	Feste Bestandth. minus Cl Na in g	Auf 100 Gew.-Th. Stickstoffsubstanzen kommen Gew.-Th. ClNa	VIII. 31. X. 1903. Müller.
I.	10 h 15— 6 h 45	244	1029	17,2	29	0,199	1,74	11,5	—
II.	6 h 45— 7 h 15	20	1024,5	16,0	40	0,319	1,87	17,1	6 h 45 Frühst.
III.	7 h 15— 7 h 30	17	1018,5	20,4	68	0,621	2,19	28,4	—
IV.	7 h 30— 8 h	23	1024	18,8	47	0,468	2,04	22,9	—
V.	8 h — 8 h 30	27	1023	17,3	54	0,645	2,13	30.3	—
VI.	8 h 30— 9 h 30	48	1025	17,3	48	0,686	1,99	34,5	—
VII.	9 h 30—11 h 15	75	1025,5	16,6	46	0,749	1,87	40,0	—
VIII.	11 h 15—12 h 30	60	1026	20,1	48	0,787	2,00	39,3	—
IX.	12 h 30— 2 h	60	1027	17,6	40	0,651	1,76	36,9	—
X.	2 h — 3 h 30	50	1027	19,8	33	0.510	1,48	34,5	—
XI.	3 h 30— 5 h	31	1028,5	15,5	21	0,231	1,11	20,8	—
XII.	5 h — 6 h	19	1032	15,2	19	0,189	1,17	16,1	—
XIII.	6 h — 6 h 35	12	1030	19,7	21	0,221	1,19	18,6	6 h Butterbr.


Curve 8.



Bei diesem Versuche tritt in den ersten Nachmittagsstunden wohl auch eine leichte Senkung der Chlorausfuhr ein; doch ist diese Senkung bis $^1/_2$4 Uhr weit geringer als die, die wir nach dem Mittagessen auftreten sehen. Die absolnten Kochsalzwerthe sinken nur langsam und parallel mit denen der Stickstoffsubstanzen ab, entsprechend der Verarmung des Organismus an festen Bestandtheilen. Die absoluten Chlornatriumwerthe zeigen in dem Hungerversuch bis $^1/_2$4 Uhr ein Absinken von etwa 30 pCt. des Mittagswerthes, während wir sonst trotz der

Kochsalzzufuhr ein Absinken von 50—60 pCt. und mehr finden. Die relativen Werthe zeigen bis zu der genannten Stunde im Hungerversuch ein Absinken von 5 pCt., in dem Nahrungsversuch ein Absinken von 25 pCt. Erst nach $^1/_2$4 Uhr tritt in dem Hungerversuch ein jähes Sinken der Chlorwerthe ein, das der bekannten Thatsache entspricht, dass der Organismus im Hungerzustand die Ausscheidung des Chlors auf ein Minimum herabsetzt und den Chlorbestand des Blutes zu erhalten, energisch bestrebt ist. Wir sehen daher auch ein viel rascheres Absinken der ClNa-Werthe als der Stickstoffwerthe, was in den relativen Werthen zum Ausdruck kommt. — Aus diesen und mehreren ähnlichen Versuchen liess sich das Resultat feststellen: Dass die Senkung der Chlorausscheidung in den ersten Nachmittagsstunden beim Nahrungsversuch erstens viel früher auftritt als beim Hungerversuch, zweitens von ganz anderem Charakter ist als diese. Daher kann die erst genannte Senkung der Chlornatriumausscheidung im Harn nicht von einer dem Hungerzustand irgendwie vergleichbaren Verarmung des Gesammtorganismus an festen Bestandtheilen herrühren, sondern diese Senkung der Chlorausscheidung im Harn entspricht dem Verbrauch des Chlors für die HCl-Production im Magen.

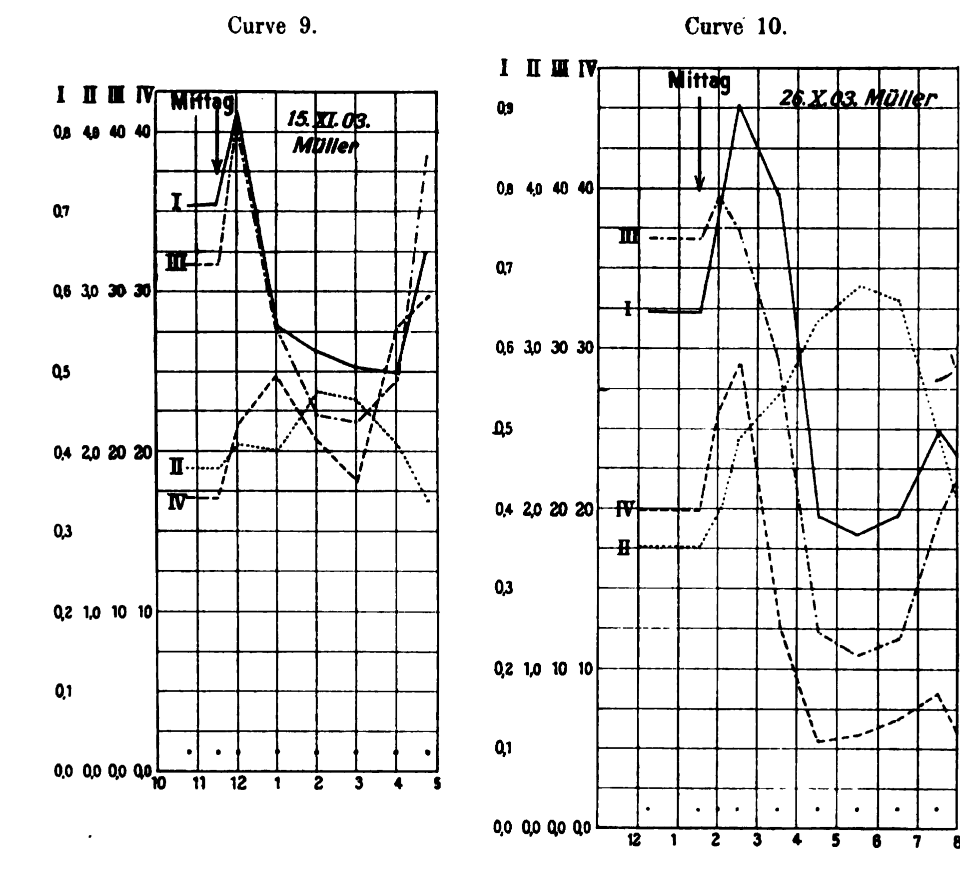
Ein anderer Weg, die Richtigkeit dieser Behauptung zu erweisen, ist die Verlegung der Mahlzeit. In den oben angeführten Versuchen wurde die Mahlzeit zwischen 1—2 Uhr eingenommen. Bei dem folgenden Versuch wurde die Mahlzeit um 11$^1/_2$ Uhr genommen und ganz entsprechend tritt auch die Senkung der Chlorausscheidung um 2 Stunden früher auf.

Harnportionen	Zeit der Ausscheidung des Harnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Specif. Gewicht des Harnes	Auf 1 Stunde berechnet werden ausgeschieden:				Auf 100 Gew.-Th. Stickstoffs anzen kommen Gew.-Th. ClNa	IX. 15. XI. 1903 Müller
				Aciditätsfact. in ccm $^1/_{10}$ N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatrium in g	Feste Bestandth. minus ClNa in g		
I.	10 h 45—11 h 30	36	1022	17,0	53	0,707	1,89	31,6	—
II.	11 h 30—12 h	27	1023	21,3	56	0,826	2,04	40,5	11 h 30 Mittag
III.	12 h — 1 h	41	1028	24,6	41	0,566	2,00	28,0	—
IV.	1 h — 2 h	43	1030	20,6	43	0,524	2,36	22,2	—
V.	2 h — 3 h	45	1028	18,0	45	0,502	2,31	21,8	—
VI.	3 h — 4 h	42	1027,5	27,7	42	0,497	2,03	24,5	—
VII.	4 h — 4 h 45	38	1024	28,6	51	0,646	1,68	38,5	—

Eine Verspätung der Mahlzeiten ist ohne Weiteres durchführbar, aber für unsere Frage ohne Belang, da die eintretende Senkung der Kochsalzausscheidung auch von der Verarmung des Organismus an Chlorbestandtheilen herrühren könnte. Eine Verfrühung der Mahlzeit ist nur in gewissen Grenzen möglich. Wir haben schon in der Einleitung



Curve 9. Curve 10.



die Forderung aufgestellt, dass die Mahlzeiten bei unseren Versuchen so weit von einander liegen, dass sie sich nicht gegenseitig stören; so geräth z. B. ein verfrühtes Mittagsmahl zwischen 8 und 11 Uhr mit seiner Senkung der Chlorausscheidung in die bekannte Vormittagssteigerung hinein, welch' letztere vom vorausgehenden Abendessen und Frühstück (wie unten nachgewiesen werden wird) abhängig ist. Die Senkung der Kochsalzausscheidung muss daher in der Steigerung verschwinden. — Ausserdem verliert aber eine Mahlzeit, wenn sie zu ungewohnter Zeit gegessen wird, ihren physiologischen Charakter und dementsprechend dürfte die Magensaftproduction bedeutend herabgesetzt sein. (Matthieu.)

Die oben angeführten Versuche zeigen, dass diese Senkung der Chlorwerthe thatsächlich mit der Mahlzeit in Zusammenhang steht und es lag nun nahe anzunehmen, dass diese Senkung der Chlorausfuhr aus dem Blute abhängig ist von dem Chlorverbrauch für die HCl-Production im Magen.

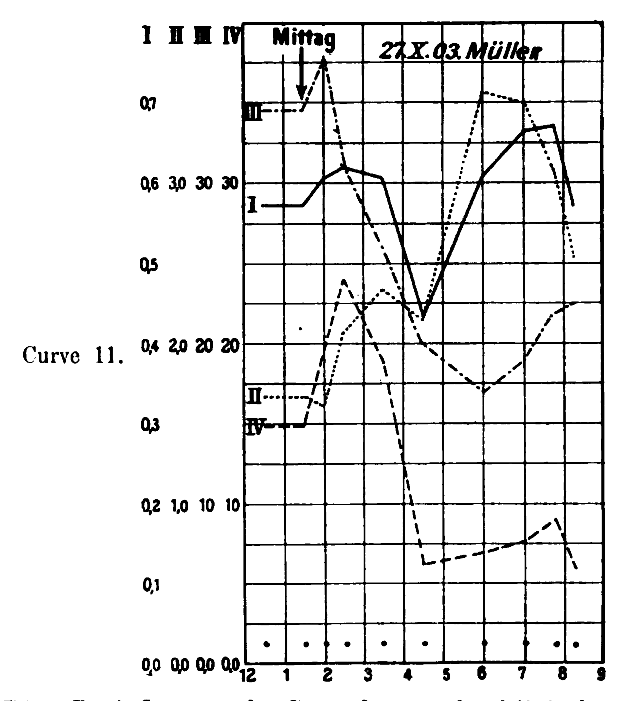
Diese Annahme stützt sich auf die Beobachtung, dass alle Momente, welche die Salzsäuresecretion im Magen anregen resp. verringern, diese Senkung vertiefen resp. verflachen und dass in pathologischen Fällen, wo die HCl-Secretion stark herabgesetzt ist oder fehlt auch diese Senkung der Chlorwerthe im Harn ausbleibt:

Wenn dem Magen die Aufgabe gestellt wird, ausser seiner gewöhnlichen HCl-Menge, die Verdauungszwecken dient, noch 5 g Natrium bicarbonicum zu neutralisiren, d. h. wenn wir unmittelbar nach der Mahlzeit 5 g Soda einnehmen, so erhält man (siehe die folgenden Versuche) immer sehr tiefe und lang andauernde Senkungen.

Harnportionen	Zeit der Ausscheidung des Harnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Specif. Gewicht des Harnes	Auf 1 Stunde berechnet werden ausgeschieden:				Auf 100 Gew.-Th. Stickstoffsubstanzen kommen Gew.-Th. ClNa	X. 26. X. 1903 Müller
				Aciditätsfact. in ccm $^1/_{10}$ N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatrium in g	Feste Bestandth. minus ClNa in g		
I.	12 h 15— 1 h 30	53	1025	19,8	53	0,645	1,75	36,9	—
II.	1 h 30— 2 h	25	1024,5	26.0	50	0,767	1,96	39,2	1 h 30 Mittagessen 5 g Soda
III.	2 h — 2 h 30	31,5	1023,5	29,0	63	0,900	2,41	37,3	—
IV.	2 h 30— 3 h 30	60	1026,6	12,6	60	0,789	2,71	29,1	—
V.	3 h 30— 4 h 30	55	1029	5,5	55	0,390	3,18	12,3	—
VI.	4 h 30— 5 h 30	58	1029	5,8	58	0,367	3,38	10,9	—
VII.	5 h 30— 6 h 30	57	1029	6,8	57	0,392	3,30	11,9	—
VIII.	6 h 30— 7 h 30	47	1029	8,4	47	0,496	2,54	19,5	—
IX.	7 h 30 – 8 h	19	1030	6,1	38	0,462	2,08	22,1	—

Harnportionen	Zeit der Ausscheidung des Garnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Specif. Gewicht des Harnes	Auf 1 Stunde berechnet werden ausgeschieden:				Auf 100 Gew.-Th. Stickstoffsubstanzen kommen Gew.-Th. ClNa	XI. 27. X. 1903 Müller
				Aciditätsfact. in ccm $^1/_{10}$ N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatrium in g	Feste Bestandth. minus ClNa in g		
I.	12 h 30— 1 h 30	37	1027	14,8	37	0,572	1,66	34,5	—
II.	1 h 30— 2 h	19	1026	19,0	38	0,605	1,61	37,6	1 h 30 Mittagessen 5 g Soda
III.	2 h — 2 h 30	25	1024	24,0	50	0,619	2,06	30,1	—
IV.	2 h 30— 3 h 30	47	1028	18,8	47	0,605	2,33	25,9	—
V.	3 h 30— 4 h 30	39	1032	6,2	39	0,430	2,14	20,1	—
VI.	4 h 30— 6 h	94	1029,5	6,9	63	0,605	3,55	17,0	—
VII.	6 h — 7 h	63	1029,5	7.6	63	0,664	3,49	18,8	—
VIII.	7 h — 7 h 45	42	1030	9,0	56	0,669	3,08	21,7	—
IX.	7 h 45— 8 h 15	24	1029	5,8	48	0,569	2,54	22,4	—

Eine ebenso gesetzmässige Wirkung zeigt auch die Einführung von HCl: Die zu erwartende Chlorsenkung im Harn wird verspätet und verflacht. Nach der Resorptionszacke schwankt die Curve, ohne wesentlich an Höhe zu verlieren durch eine bis zwei Stunden, erst dann tritt eine geringe Senkung auf. Diese Aenderung der Senkung kann wohl nicht von einer eventuell stattfindenden Resorption der HCl im Magen oder Darm herrühren. Denn es wurde in den zweimalig eingenommenen Dosen je 0,12 g Chlor eingeführt; und wenn man selbst die ganz unwahrscheinliche Annahme macht, dass alle per os eingeführte HCl in kürzester Zeit resorbirt wird, so würde diese geringe Menge nicht ausreichen, die starke Beeinflussung der Kochsalzausscheidungscurve zu er-

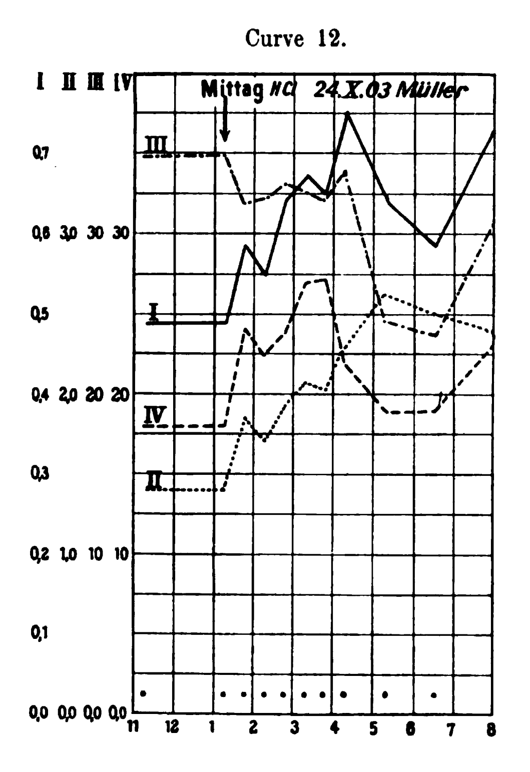


Curve 11.

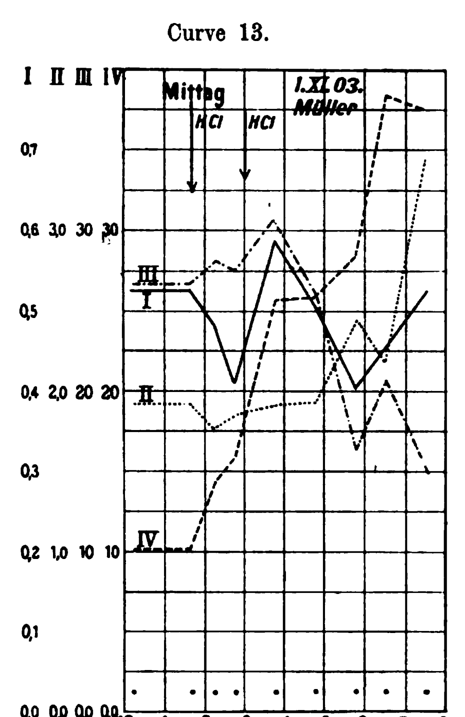
klären. Diese Beeinflussung der Curve konnte den klinischen Erfahrungen entsprechend so zu deuten sein, dass eine wenn auch geringe Menge eingeführter HCl die Verdauungsthätigkeit unterstützt, und dies vielleicht beim normalen Individuum in dem Sinne, dass sie den secretorischen Drüsen der Magenwand Arbeit spart. Andrerseits ist es auch möglich, dass die eingeführte HCl den Reiz zur HCl-Production, wie er sonst von der alkalischen Speise ausgeht, herabsetzt und so eine verspätete und verlangsamte HCl-Production eintritt, was nach den Versuchen Pawlow's in Betracht kommt. — Von dem viermal wiederholten Versuche wollen wir zwei Ausführungen wiedergeben.

Harnportionen	Zeit der Ausdehnung des Harnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Specif. Gewicht des Harnes	Auf 1 Stunde berechnet werden ausgeschieden:				Auf 100 Gew.-Th. Stickstoffsubstanzen kommen Gew.-Th. ClNa	XII. 24. X. 1903 Müller
				Aciditätsfact. in ccm 1/10 N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatrium in g	Feste Bestandth. minus ClNa in g		
I.	11 h 15— 1 h 15	64	1026,5	17,9	32	0,487	1,40	34,8	—
II.	1 h 15— 1 h 45	20	1027	14,0	40	0,581	1,83	31,8	1 h 15 Mittagessen, 25 Tr. HCl
III.	1 h 45— 2 h 15	18	1028	22,3	36	0,548	1,70	32,2	—
IV.	2 h 15— 2 h 45	22	1026,5	23.8	44	0,639	1,91	33,1	—
V.	2 h 45 — 3 h 15	24	1025,5	26,9	48	0.674	2,06	32,7	—
VI.	3 h 15— 3 h 45	23	1026	27,1	46	0,647	2,02	32,1	—
VII.	3 h 45— 4 h 15	25	1021	22,0	40	0,750	2,27	33,9	—
VIII.	4 h 15— 5 h 15	47	1031	18.8	57	0,639	2,61	24,4	—
IX.	5 h 15— 6 h 30	53	1032	18,9	43	0,584	2,49	23,6	—
X.	6 h 30— 8 h	72	1029	23,1	48	0,731	2,38	30,7	—

Curve 12.



Curve 13.



Harnportionen	Zeit der Ausscheidung des Harnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Specif. Gewicht des Harnes	Auf 1 Stunde berechnet werden ausgeschieden: Aciditätsfact. in ccm $^{1}/_{10}$ N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatrium in g	Feste Bestandth. minus Cl Na in g	Auf 100 Gew.-Th. Stickstoffsubstanzen kommen Gew.-Th. Cl Na	XIII. 1. XI. 1903 Müller
I.	12 h 15— 1 h 35	53	1028	10,1	39	0,525	1,92	26,7	—
II.	1 h 35— 2 h 15	21	1030	14,3	34	0,486	1,77	28,0	1 h 35 Mittagessen, 25 Tr. HCl dil.
III.	2 h 15— 2 h 45	36	1028	15,8	36	0,414	1,84	27,5	—
IV.	2 h 45— 3 h 45	40	1028	25,6	40	0,585	1,91	30,6	—
V.	3 h 45— 4 h 45	39	1028	25,7	39	0,503	1,92	26,2	2 h 45 20 Tr. HCl
VI.	4 h 45— 5 h 45	44	1029	28,2	44	0,402	2,45	16,2	—
VII.	5 h 45— 6 h 30	32	1027,5	38,3	43	0,453	2,19	20,7	—
VIII.	6 h 30— 7 h 30	72	1024	37,4	72	0,523	3,43	15,2	—

Nach allgemein klinischen Erfahrungen und nach den Versuchen Pawlow's ist die HCl-Production auf eiweissreiche Kost eine viel lebhaftere als die auf Kohlehydrate und Fette. Es stand daher zu erwarten, dass die Senkung der Chlorausscheidung im Harn bei Fleischkost eine viel intensivere sei als bei Genuss von Fett und Kohlehydraten.

Im Versuch XIV. von 30. 10. 03 wurden 30 dkg gebratenen Fleisches

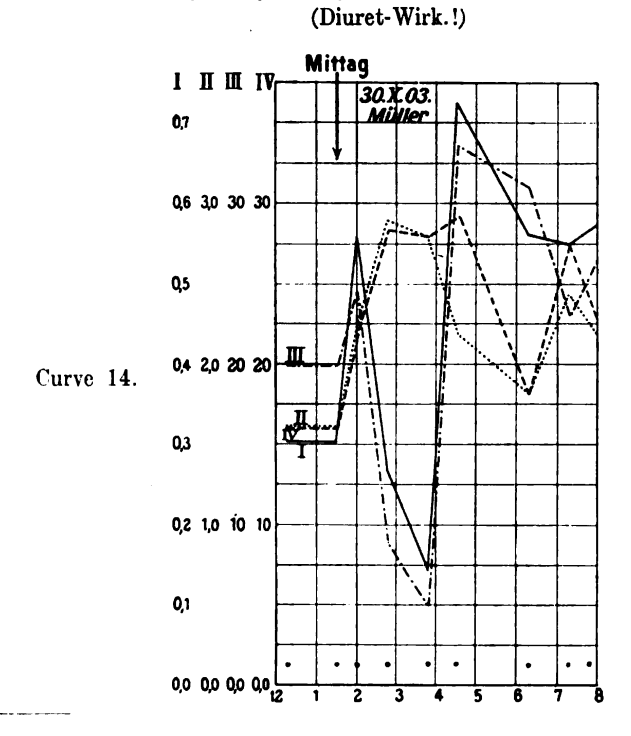


gegessen. (Dieses war fast[1]) ungesalzen, um eine Annäherung des mit der Nahrung eingeführten Kochsalzes an den folgenden Kohlehydrat-Fettversuch herbeizuführen, da ja in 30 dkg Fleisch eine bedeutende Menge Kochsalz enthalten ist.) Die Senkung der absoluten und relativen Kochsalzwerthe in der Harncurve ist auffallend tief, entsprechend der durch den Eiweissreichthum der eingeführten Nahrung bedingten intensiveren HCl-Production; ganz übereinstimmend mit den Angaben Pawlow's dauert diese intensive HCl-Production zeitlich nicht sehr lange an.

Harnportionen	Zeit der Ausscheidung des Harnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Specif. Gewicht des Harnes	Auf 1 Stunde berechnet werden ausgeschieden:				Auf 100 Gew.-Th. Stickstoffsubstanzen kommen Gew.-Th. ClNa	XIV. 30. X. 1903 Müller
				Aciditätsfact. in ccm 1/10 N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatrium in g	Feste Bestandth. minus ClNa in g		
I.	12 h 15— 1 h 30	77	1014	16,1	62	0,420	1,62	19,9	—
II.	1 h 30— 2 h	37	1017	22,2	74	0,554	2,26	24,5	1 h 30 Mittag (nur Fleisch, wenig Wasser)
III.	2 h — 2 h 45	212	1005	28,3	283	0,265	2,89	9,0	—
IV.	2 h 45— 3 h 45	87	1015	27,8	87	0,143	2,78	5,0	—
V.	3 h 45— 4 h 30	61	1016	29,2	81	0,721	2,18	33,4	—
VI.	4 h 30— 6 h 15	96	1019	18,0	56	0,557	1,81	30,8	—
VII.	6 h 15— 7 h 15	75	1017	78,0	78	0,548	2,41	22,8	—
VIII.	7 h 15— 7 h 45	35	1017,5	70,0	70	0,571	2,16	26,5	—

(Diuret-Wirk.!)

Curve 14.



1) Völlig ungesalzenes Fleisch ist ungeniessbar. Es waren während des Essens ganz geringe Kochsalzzusätze nöthig.

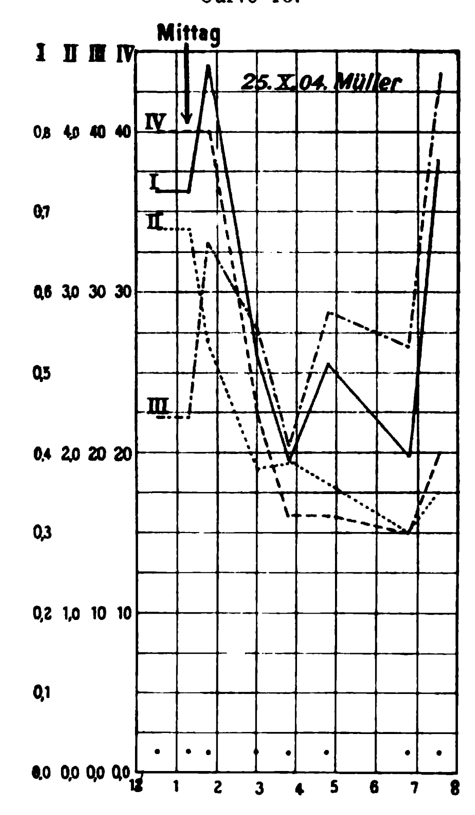


Im Gegensatz zur eiweissreichen Fleischkost zeigt sich bei der Kohlehydrat-Fettkost des nun folgenden Versuches eine geringere aber zeitlich ausgedehntere Senkung der Kochsalzausscheidungscurve[1]) (Pawlow!).

Harnportionen	Zeit der Ausscheidung des Harnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Specif. Gewicht des Harnes	Auf 1 Stunde berechnet werden ausgeschieden:				Auf 100 Gew.-Th. Stickstoffsubstanzen kommen Gew.-Th. ClNa	XV. 25. X. 1903 Müller
				Aciditätsfact. in ccm $^1/_{10}$ N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatrium in g	Feste Bestandth. minus ClNa in g		
I.	12 h 30— 1 h 15	43	1032,5	—	57	0,747	3,38	22,1	—
II.	1 h 15— 1 h 45	29	1027	40,1	59	0,884	2,68	33,0	1 h 15 Mahlzeit (Kohlehydrate und Fett)
III.	1 h 45— 3 h	58	1023	21,8	47	0,517	1,89	27,4	—
IV.	3 h — 3 h 45	24	1027	16,0	32	0,397	1,93	20,2	—
V.	3 h 45— 4 h 45	38	1027	16,0	38	0,507	1,78	28,6	—
VI.	4 h 45— 6 h 45	60	1028	15,0	30	0,394	1,49	26,5	—
VII.	6 h 45— 7 h 30	38	1022,5	20,0	50	0,761	1,75	43,5	—

Reis, Kartoffel, Butter.

Curve 15.

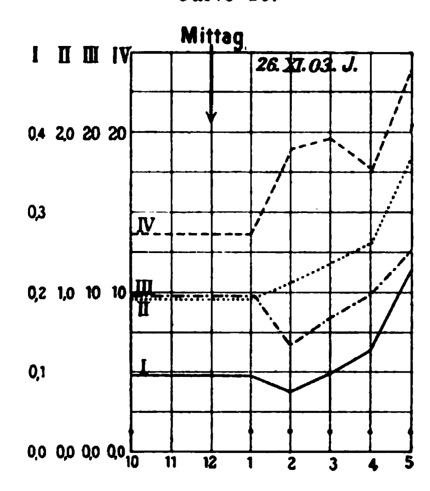


1) Auch bezüglich der Stickstoffcurve möchten wir zu einem Vergleich auffordern und auf die bedeutende Zunahme der Stickstoffausscheidung nach dem Essen

Die pathologischen Fälle werden gesondert besprochen, wir bringen aber schon an dieser Stelle einen Versuch, der an einem Patienten mit fehlender freier HCl und sehr geringer Gesammtacidität des Magensaftes (klinische Diagnose: Carcinoma ventriculi) angestellt ist, um bereits hier auf das Ausbleiben der besprochenen Chlorsenkung in derartigen Fällen hinzuweisen.

Harnportionen	Zeit der Ausscheidung des Harnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Specif. Gewicht des Harnes	Auf 1 Stunde berechnet werden ausgeschieden!				Auf 100 Gew.-Th. Stickstoffsubstanzen kommen Gew.-Th. ClNa	XVI. 26. XI. 1903 J.
				Aciditätsfact. in ccm $^1/_{10}$ N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatrium in g	Feste Bestandth. minus ClNa in g		
I.	10—1	66	1021,5	13,6	22	0,093	0,95	9,7	—
II.	1—2	22	1023	18,9	22	0,072	1,06	6,7	12h Mittagess.
III.	2—3	28	1020,5	19.6	28	0,098	1,18	8,4	—
IV.	3—4	32	1020	17,6	32	0,128	1,30	9,9	—
V.	4—5	46	1020	23,9	46	0,226	1,83	12,3	—

Curve 16.



Im Folgenden seien noch eine Reihe von Versuchen angeführt, die an gesunden Personen angestellt wurden. In diesen Versuchen wurde unmittelbar vor dem Essen, gleich nach dem Essen und 3 Stunden nach dem Essen Harn gelassen und der NaCl-Gehalt der einzelnen Harnportionen bestimmt.

---

bei der Fleischnahrung hinweisen, während bei dem Kohlehydrat-Fettversuch eher ein Absinken der Stickstoffausscheidung zu bemerken ist. Es stimmt dieses Verhalten unserer Kurve einerseits mit den Ergebnissen der Harnstoffuntersuchungen (**Rosemann** etc.) überein, dass Eiweissresorption Eiweisszerfall anregt, andrerseits ist es ein Beweis dafür, dass der Factor: Feste Bestandtheile minus ClNa thatsächlich im Allgemeinen der Stickstoffausscheidung entsprechen.

Harnportionen	Zeit der Ausscheidung des Harnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Specif. Gewicht des Harnes	Auf 1 Stunde berechnet werden ausgeschieden:				Auf 100 Gew.-Th. Stickstoffsubstanzen kommen Gew.-Th. Cl Na	XVII. 22. II. 1904 Dr. H.
				Aciditätsfact. in ccm $^1/_{10}$ N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatrium in g	Feste Bestandth. minus Cl Na in g		
I.	10 h 50— 1 h 15	120	1023,5	—	48	0,607	1,91	31,8	—
II.	1 h 15— 1 h 45	30	1023	—	60	0,759	2,32	32,8	1 h 15 Mittagessen
III.	1 h 45— 4 h	110	1027	—	48	0,551	2,35	23,4	—

Harnportionen	Zeit der Ausscheidung des Harnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Specif. Gewicht des Harnes	Auf 1 Stunde berechnet werden ausgeschieden:				Auf 100 Gew.-Th. Stickstoffsubstanzen kommen Gew.-Th. Cl Na	XVIII. 14. IV. 1904 St. W.
				Aciditätsfact. in ccm $^1/_{10}$ N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatrium in g	Feste Bestandth. minus Cl Na in g		
I.	10 h —11 h 30	84	1018	—	56	0,682	1,67	40,7	—
II.	11 h 30—12 h 30	77	1016	—	72	0,911	2,18	42,0	11 h 30 Mittagessen
III.	12 h 30— 3 h 30	159	1023	—	53	0,596	2,12	28,7	—

Harnportionen	Zeit der Ausscheidung des Harnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Specif. Gewicht des Harnes	Auf 2 Stunde berechnet werden ausgeschieden:				Auf 100 Gew.-Th. Stickstoffsubstanzen kommen Gew.-Th. Cl Ca	XIX. 8. VII. 1904 med. Kl.
				Aciditätsfact. in ccm $^1/_{10}$ N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatrium in g	Feste Bestandth. minus Cl Na in g		
I.	11 h 30—12 h 30	50	1022	—	50	0,647	1,61	40,1	—
II.	12 h 30— 1 h 30	55	1020	—	55	0,858	1,68	51,0	12 h 30 Mittagessen
III.	1 h 30— 4 h 30	144	1024	—	48	0,577	1,83	31,7	—

In allen diesen Versuchen zeigt sich übereinstimmend die postcoenale Senkung der NaCl-Ausscheidung im Harn.

Endlich sei noch erwähnt, dass in seltenen Fällen die Senkung auch nur in der relativen Ausscheidungscurve des Kochsalzes zum Ausdruck kommt. Es ist dies in der Regel von dem zufälligen Auftreten einer grösseren Harnmenge abhängig. Auf die Bedeutung dieses Vorkommnisses haben wir an anderer Stelle hingewiesen.

Die Ergebnisse dieses Abschnittes lassen sich etwa so zusammenfassen:

Nach der Mahlzeit tritt unter normalen Bedingungen regelmässig eine Abnahme der Chlorausscheidung im Harne auf, welche nachweislich auf den Verbrauch des Chlors im Organismus für die HCl-Bildung zurückzuführen ist. Die Senkung

setzt $^1/_2$—2 Stunden nach Beginn der Mahlzeit ein und dauert 2—5 Stunden. Die Abnahme der Chlorausscheidung zur Zeit der tiefsten Senkung gegenüber den Werthen unmittelbar vor der Mahlzeit beträgt 0,2—0,7 g pro Stunde; die relative Schwankung im Verhältniss zum Stickstoff 10—25 pCt.[1]).

6.

Wesentlich kürzer kann der dritte Bestandtheil der Curve behandelt werden, die Steigerung der Kochsalzausfuhr, welche der eben behandelten Senkung folgt. Sie setzt mehrere Stunden nach dem Mittagessen (wieder muss uns diese Mahlzeit als typisch gelten) ein und hält in der Regel mehrere Stunden an. Es ist selbstverständlich, diese Steigerung der Kochsalzausscheidung durch den Harn mit der Kochsalzresorption vom Darm her in Zusammenhang zu bringen, der sie der Zeit nach völlig entspricht. Es war in allen Versuchen, an denen wir die Senkung nach dem Mittagessen verfolgt haben, der Beginn und der theilweise Verlauf dieser Steigerung zu bemerken. Von Versuchen, wo der Verlauf der Darmresorption des Kochsalzes vollständig verfolgt wurde, sei der Versuch XI vom 27. Oct. und der Versuch II vom 12. Oct. erwähnt. Diese Versuche sind auch geeignet, die Extreme der Ausbildung der Darmresorptionssteigerung zu illustrieren, indem Dauer und Höhe der Steigerung im Versuch XI absolut und relativ bedeutender sind als in Versuch II. Ausführlich verfolgt ist die Darmresorption auch in folgendem Versuch. (S. s. 576.)

Diese Tagescurve zeigt ein etwas atypisches Verhalten. Die Curve, die um das Frühstück herum in kurzen, vielleicht zu kurzen Intervallen verfolgt ist, weist zunächst unregelmässige Schwankungen auf, die mit abnormen Mengenschwankungen einhergehen, welche der Chlornatrium- und Stickstoffcurve gemeinsam sind und daher in der Verhältnisscurve kaum zum Ausdruck kommen; dann folgt eine leichte Senkung am Vormittag. Wir wollen diese Zacken und Senkungen weder als durch die Resorption noch durch die HCl-Production bedingt ansehen; es gelingt aller Erfahrung nach überhaupt schwierig, bei einem Frühstück diese sonst so ausgeprobten Curvenelemente zu erhalten (s. u.). Der Vormittagsanstieg geht unmittelbar und undifferencirbar in die Mittagsteigerung über.

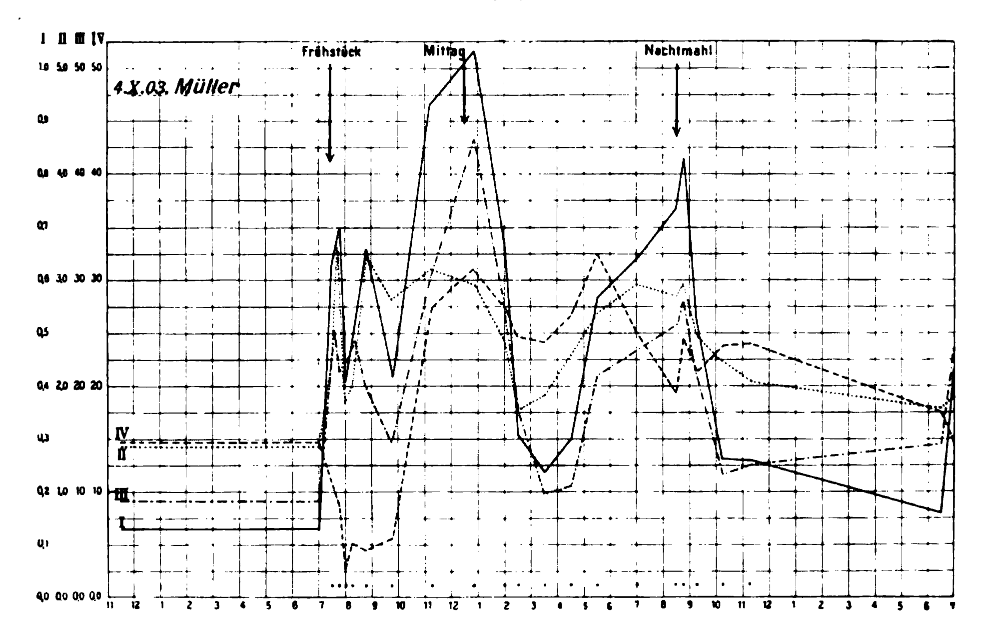
Die Stickstoffcurve verhält sich insofern abweichend, als sie nach einer bedeutenden Vormittagssteigerung absinkt und erst zwei Stunden nach Beginn des Mittagessens wieder zu steigen beginnt. Die Darmresorption des ClNa prägt sich in dieser Curve sehr deutlich aus. Hinge-

1) Ganz kurz sei hier bemerkt, dass die Ergebnisse dieses Abschnittes ein sicherer Beweis für die Entstehung der Magensalzsäure aus dem im Körper circulirenden Chlor und ein Gegenbeweis für die Theorie Koeppe's sind, der behauptete, das Chlor der HCl stamme aus dem Chlorgehalt des eingeführten Mageninhalts.



Harnportionen	Zeit der Ausscheidung des Harnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Specif. Gewicht des Harnes	Auf 1 Stunde berechnet werden ausgeschieden: Aciditätsfact. in ccm $^1/_{10}$ N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatrium in g	Feste Bestandth. minus ClNa in g	Auf 100 Gew.-Th. Stickstoffsubstanzen kommen Gew.-Th. ClNa	XX. 4. X. 1903 Müller
I.	11 h 30 — 7 h	250	1021	14,7	33	0,130	1,43	9,1	—
II.	7 h — 7 h 30	36	1019	11,5	72	0,624	2,44	25,5	—
III.	7 h 30 — 7 h 45	28	1016	9,0	112	0,70	3,7	21,2	7 h 30 Frühst.
IV.	7 h 45 — 8 h	11,5	1022	2,8	46	0,409	1,85	22,1	—
V.	8 h — 8 h 15	22	1020	5,3	88	0,498	1,98	24,1	—
VI.	8 h 15 — 8 h 45	38	1023	4,7	76	0,658	3,25	20,2	—
VII.	8 h 45 — 9 h 45	56	1026	5,6	56	0,419	2,83	14,8	—
VIII.	9 h 45 — 11 h 15	72	1025	27,4	72	0,928	3,09	30,0	—
IX.	11 h 15 — 1 h	74	1026	31,1	74	1,344	2,96	43,3	12 h 30 Mittagessen
X.	1 h — 2 h	57	1027	27,5	51	0,657	2,42	27,1	—
XI.	2 h — 2 h 30	18	1026	24,8	37	0,314	1,78	18,4	—
XII.	2 h 30 — 3 h 30	37	1026	24,4	37	0,237	1,91	12,4	—
XIII.	3 h 30 — 4 h 30	43	1027	26,7	43	0,302	2,29	13,2	—
XIV.	4 h 30 — 5 h 30	56	1026	32,5	56	0,564	2,69	21,0	—
XV.	5 h 30 — 7 h	94	1026	25,2	63	0,693	2,97	23,3	—
XVI.	7 h — 8 h 30	93	1026	19,2	62	0,740	2,86	25,9	—
XVII.	8 h 30 — 8 h 45	17	1026	24,5	68	0,828	2,97	27,9	8 h 30 Nachtm.
XVIII.	8 h 45 — 9 h 15	27	1025	21,6	54	0,535	2,48	21,6	—
XIX.	9 h 15 — 10 h 15	45	1025	23,9	45	0,264	2,25	11,7	—
XX.	10 h 15 — 11 h 15	40	1026	24,0	40	0,262	2,06	12,7	—
XXI.	11 h 15 — 6 h 30	265	1025	17,5	36,5	0,258	1,78	14,5	—
XXII.	6 h 30 — 7 h	20	1026	14,4	40	0,451	1,87	24,1	—

Curve 20.



wiesen sei noch auf die deutliche Magenresorptionszacke des Nachtmahles, worauf der Versuch mit dem Absinken aller Curven und den niedrigen Nachtwerthen sein Ende findet.

In den Versuchen XIV. und XV. zeigte sich der Gegensatz zwischen eiweissreicher und eiweissarmer Kost an der besonderen Ausbildung resp. am Fehlen der Stickstoffsteigerung nach dem Essen, die ja zweifellos zum grossen Theil mit der Darmresorption in Beziehung steht. In Analogie dazu sei auch chlorreiche und chlorarme Kost einander gegenübergestellt.

Harnportionen	Zeit der Ausscheidung des Harnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Specif. Gewicht des Harnes	Auf 1 Stunde berechnet werden ausgeschieden:				Auf 100 Gew.-Th. Stickstoffsubstanzen kommen Gew.-Th. ClNa	XXI. 23. X. 1903 Saxl
				Aciditätsfact. in ccm $^1/_{10}$ N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatrium in g	Feste Bestandth. minus ClNa in g		
I.	12 h 30— 1 h 15	33	1023,5	15,8	44	0,649	1,66	39,1	—
II.	1 h 15— 1 h 30	13	1023	19,1	53	0,807	1,91	42,2	1 h 15 Mittagessen + 5gClNa
III.	1 h 30— 2 h	16	1024,5	22,4	51	0,717	2,07	34,6	—
IV.	2 h — 2 h 30	28	1015,5	22,1	85	0,777	2,16	35,9	—
V.	2 h 30— 3 h	52	1015	25,0	104	1,072	2,41	44,5	—
VI.	3 h — 3 h 45	58	1020,5	21,5	77	1,209	2,32	52,1	—
VII.	3 h 45— 4 h 30	61	1022	19,1	83	1,280	2,80	45,7	—
VIII.	4 h 30— 6 h 45	138	1024	18,3	61	0,958	2,81	41,5	—
IX.	6 h 45— 7 h 45	86	1023	37,8	86	1,360	3,06	44,5	—

Hervorzuheben sind in diesem Versuch die absolut und relativ hohen NaCl-Werthe der postcenalen Harnausscheidung. Allerdings mag es auffällig erscheinen, dass die ausgeschiedenen NaCl-Werthe nicht noch höher sind.

Der zweite Versuch zeigt ein continuirliches Absinken der absoluten und relativen Chlornatriumausscheidung nach einer chlorarmen Mahlzeit.

Harnportionen	Zeit der Ausscheidung des Harnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Specif. Gewicht des Harnes	Auf 1 Stunde berechnet werden ausgeschieden:				Auf 100 Gew.-Th. Stickstoffsubstanzen kommen Gew.-Th. ClNa	XXII. 29. IX. 1903 Saxl
				Aciditätsfact. in ccm $^1/_{10}$ N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatrium in g	Feste Bestandth. minus ClNa in g		
I.	5 h — 6 h	26	1026	22,1	26	0,188	1,322	14,3	—
II.	6 h — 7 h	27	1029	22,4	27	0,169	1,459	11,9	—
III.	7 h — 8 h	26	1028	16,4	26	0,261	1,366	19,0	—
IV.	8 h — 8 h 30	19	1024	21,3	38	0,388	1,667	23,8	8 h Frühstück
V.	8 h 30— 9 h	25	1023	22,0	50	0,468	1,574	25,1	—
VI.	9 h —10 h	54	1021	18,9	54	0,469	1,964	36,1	—
VII.	10 h —11 h	56	1020	19,0	56	0,767	1,736	39,1	—
VIII.	11 h —12 h	56	1022	23,5	56	0,751	2,001	37,6	—
IX.	12 h — 1 h	62	1021	22,3	62	0,800	2,110	37,9	12 h Chlorarme Mahlzeit
X.	1 h — 2 h	100	1014	22,0	100	0,639	1,742	37,8	—
XI.	2 h — 3 h	64	1015	27,5	64	0,539	1,606	33,6	—
XII.	3 h — 4 h	56	1019	25,2	56	0,512	1,863	28,1	—
XIII.	4 h — 6 h	118	1022	24,8	59	0,512	2,077	24,6	—
XIV.	6 h — 7 h	45	1018	19,4	45	0,322	1,498	21,4	—

12 h Eier, Butter, unges. Käse, Eiercrème.

Curve 21.

Curve 22.

Wir fassen daher zusammen: Die Darmresorption der Chloride zeigt sich im Harn als eine Steigerung der Chlorausfuhr, die 3—5 Stunden nach der Mahlzeit ihren Anfang nimmt und 3—6 Stunden dauert. Auf ihrer Höhe überschreitet die Kochsalzausfuhr pro Stunde absolut um 0,3—0,8 g, relativ um 6—20 % den Durchschnitt des Tages.

7.

Da an der Mittagsmahlzeit als der Hauptmahlzeit erörtert wurde, wie die einzelne Mahlzeit auf die Chlornatriumausscheidung des Harnes einwirkt, ist bei dieser Mahlzeit nur zu wiederholen: Dass



Resorptionzacke, HCl-Verbrauchssenkung und Darmresorptionssteigerung unter normalen Bedingungen ausgesprochen sind (die erstere ist zuweilen von der Vormittagssteigerung nicht zu isoliren). Die Verlegung dieser Mahlzeit ist insofern möglich, als sie eine physiologische Mahlzeit bleibt und nicht mit der Vormittagssteigerung in Collision geräth.

Bleibt das Mittagessen aus, so ergiebt sich das Bild des Hungerversuches, in dem der Einfluss des Mittagessens auf die Chlorausscheidungscurve fehlt (Versuch VIII).

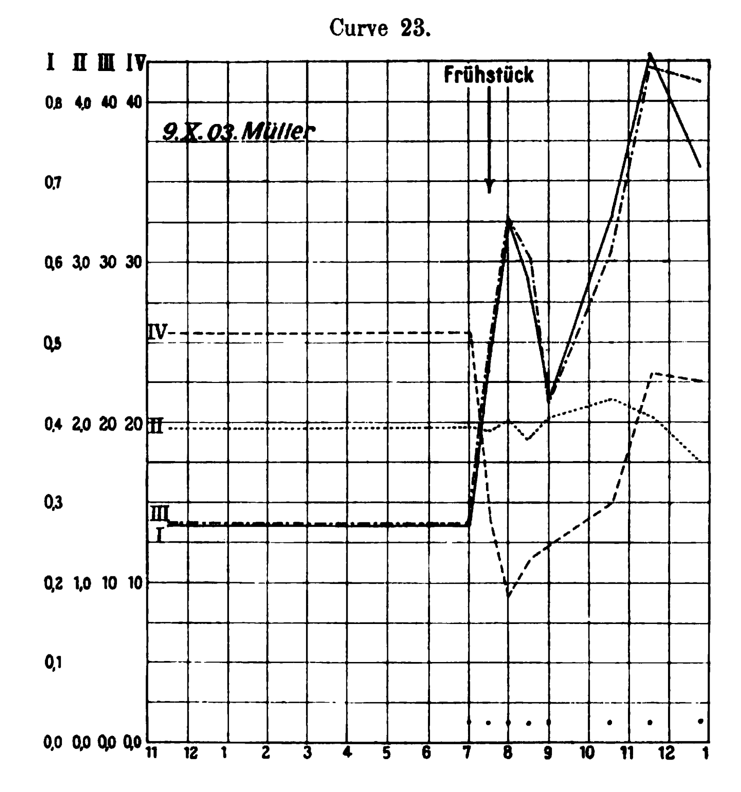
Das Frühstück stellt als kleine Mahlzeit keine besonders hohen Anforderungen an die Verdauungsdrüsen. Die Quantität Salzsäure, die zu seiner Verarbeitung producirt werden muss, ist dementsprechend gering. Es steht ausserdem zeitlich insofern an ungünstiger Stelle, als unmittelbar nach oder sogar vor dem Frühstück eine regelmässig auftretende Steigerung der Kochsalzausscheidung eintritt, die nur zum geringsten vom Frühstück (s. u.) abhängt. Unter diesen Umständen muss es leicht erklärlich erscheinen, dass die einzelnen Curvenelemente, die sonst deutlich und regelmässig ausgeprägt sind, nach dem Frühstück undeutlich und unregelmässig auftreten. So darf man sich nicht wundern, wenn die Chloreinsenkung, die der HCl-Production entspricht, mindestens eben so oft fehlt als sie vorhanden ist und man nur dann mit einiger Sicherheit auf sie rechnen kann, wenn man die Chlorausscheidungswerthe am Vormittag dadurch künstlich erniedrigt, dass am Vortage ein möglichst chlorarmes Abendessen genommen wird. Unter den bis jetzt besprochenen Versuchen finden wir in Versuch I und VIII eine Senkung der Kochsalzausscheidung nach dem Frühstück deutlich ausgeprägt, während sie der Versuch XX nicht zeigt.

Ein Frühstück mit ausgesprochener Senkung der Chlorausscheidung ist folgendes:

Harnportionen	Zeit der Ausscheidung des Harnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Specif. Gewicht des Harnes	Auf 1 Stunde berechnet werden ausgeschieden: Aciditätsfact. in ccm $^1/_{10}$ N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatrium in g	Feste Bestandth. minus ClNa in g	Auf 100 Gew.-Th. Stickstoffsubstanzen kommen Gew.-Th. ClNa	XXIII. 9. X. 1903 Müller
I.	9 h 45— 6 h 45	351	1028	26,9	39	0,429	2,01	21,3	—
II.	6 h 45— 7 h 30	24	1028	16,0	32	0,487	1,51	32,3	—
III.	7 h 30— 8 h	17	1025	16,3	34	0,487	1,41	34,6	7 h 30 Frühst.
IV.	8 h — 8 h 30	22	1025	20,2	44	0,629	1,82	34,1	—
V.	8 h 30— 9 h	30	1023	18,0	60	0,943	2,14	44,4	—
VI.	9 h —10 h	55	1020	12,7	55	0,850	1,60	53,1	—
VII.	10 h —11 h	50	1022	12,5	50	0,872	1,58	55,2	—
VIII.	11 h —12 h 15	36	1024	11,6	29	0,449	1,11	40,4	—



Curve 23.



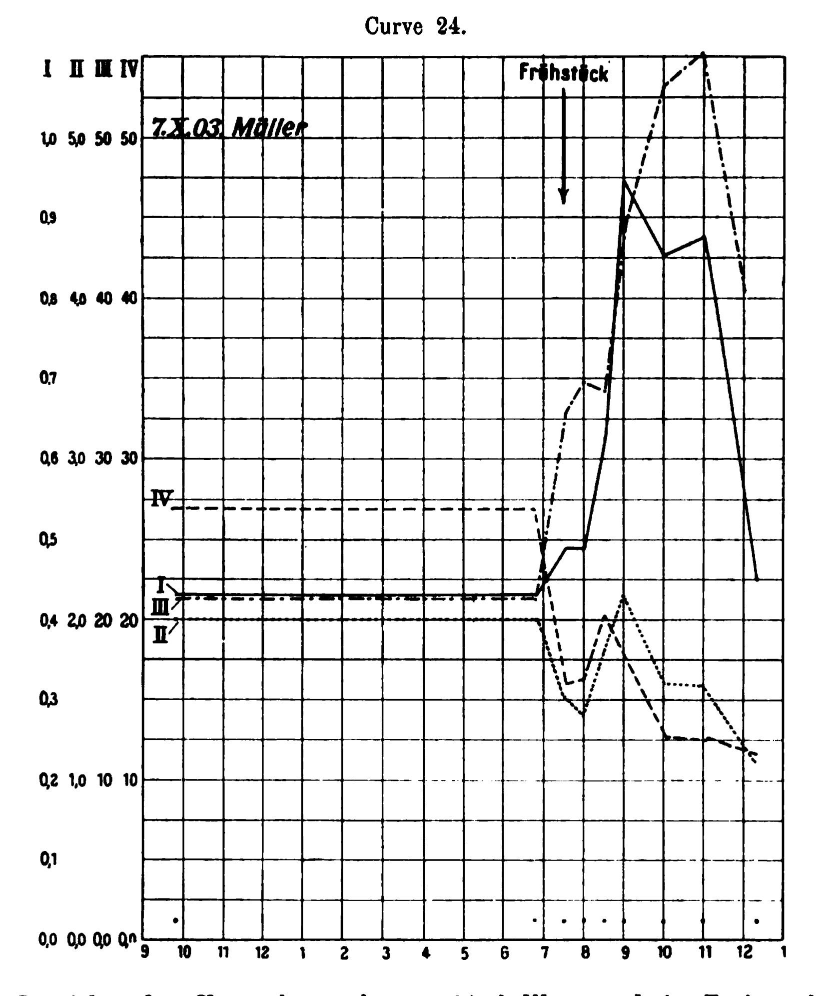
Der Versuch vom 7. 10. 03 zeigt nur einen einfachen, vielleicht verzögerten Anstieg.

Harnportionen	Zeit der Ausscheidung des Harnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Specif. Gewicht des Harnes	Auf 1 Stunde berechnet werden ausgeschieden:				Auf 100 Gew.-Th. Stickstoffsubstanzen kommen Gew.-Th. Cl Na	XXIV. 7. X. 1903 Müller
				Aciditätsfact. in ccm $^1/_{10}$ N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatrium in g	Feste Bestandth. minus Cl Na in g		
I.	11 h 30 — 7 h	432	1018	25,6	57	0,270	1,97	13,7	—
II.	7 h — 7 h 30	24	1020	14,4	48	0,484	1,96	14,7	—
III.	7 h 30 — 8 h	27	1022	9,1	54	0,648	2,01	32,6	7 h 30 Frühst.
IV.	8 h — 8 h 30	23	1024	11,5	46	0,571	1,90	30,0	—
V.	8 h 30 — 9 h	25	1022	12,5	50	0,428	2,03	21,1	—
VI.	9 h — 10 h 30	72	1026	14,9	48	0,652	2,13	30,6	—
VII.	10 h 30 — 11 h 30	62	1026	22.9	62	0,856	2,03	42,1	—
VIII.	11 h 30 — 12 h 45	63	1022	22,5	50	0,715	1,74	41,1	—

Dass die Vormittagssteigerung zwar vom Frühstück beeinflusst wird, aber durchaus nicht von ihm allein abhängt, lehrt der besprochene Versuch III, in dem kein Frühstück genommen wurde. In diesem stellt sich das Ansteigen der Chlorwerthe am Morgen und Vormittag auch ohne Frühstück ein; allerdings erreicht der Anstieg der Curve nicht die gewohnte Höhe und zeigt früher die Tendenz zum Absinken, als wenn ein Frühstück genommen wird.



Curve 24.



Im folgenden Versuch wurde nur $^1/_4$ l Wasser, kein Frühstück genommen und doch tritt bereits in den ersten Morgenstunden eine sehr lebhafte Steigerung der Kochsalzausfuhr auf, die viel lebhafter ist als die der übrigen festen Bestandtheile (siehe die relativen Werthe).

Harnportionen	Zeit der Ausscheidung des Harnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Specif. Gewicht des Harnes	Auf 1 Stunde berechnet werden ausgeschieden: Aciditätsfact. in ccm $^1/_{10}$ N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatrium in g	Feste Bestandth. minus ClNa in g	Auf 100 Gew.-Th. Stickstoffsubstanzen kommen Gew.-Th. ClNa	XXV. 13. X. 1903 Müller
I.	10 h 15 — 5 h 45	210	1032,5	30,8	28	0,197	1,83	10,8	—
II.	5 h 45 — 6 h 15	16	1031	30,1	32	0,367	1,85	19,8	5 h 45 $^1/_4$ l H_2O
III.	6 h 15 — 6 h 45	23	1027,5	27,6	46	0,593	2,24	26,5	—
IV.	6 h 45 — 7 h 15	32	1027	27,5	64	0,883	2,98	29,6	—
V.	7 h 45 — 7 h 45	34	1024,5	25,8	68	0,971	2,75	35,3	—

Die Versuche I, III und XX reichen bis über die Zeit des Nachtmahles hinaus und sind bis zum nächsten Morgen verfolgt worden. Dem eingenom-

menen Nachtmahl folgt in allen diesen Versuchen unmittelbar eine Steigerung der Chlorausfuhr im Harn, die als Magenresorptionszacke (s. o.) zu erkennen ist, und ihr folgend eine tiefe Senkung der Chlorausscheidung, die die ganze Nacht hindurch anhält und die der herabgesetzten Ausscheidungsthätigkeit der Nacht entspricht: Von ihr lässt sich weder eine Einsenkung der Chlornatriumwerthe, die wir für die HCl-Production in Anspruch nehmen, noch eine Steigerung der Chlorausfuhr entsprechend der Darmresorption isoliren.

In den beiden folgenden Versuchen wurde das Nachtmahl das eine Mal um $^1/_2$8 Uhr, das andere Mal um 11 Uhr genommen. Die Curve zeigt trotz der Verlegung des Abendessens dieselben Elemente: Eine Steigerung der Kochsalzwerthe unmittelbar nach der Mahlzeit, dann eine Senkung, die in die niedrigen Nachtwerthe übergeht. (Die tiefe Senkung der Chlorwerthe im Versuch vom 10. 10., die bereits $9^1/_2$—$10^1/_2$ Uhr eintritt, macht sehr den Eindruck, der HCl-Productionssenkung zu entsprechen, denn in anderen Versuchen findet um diese Zeit noch kein so rapides Absinken der ClNa-Werthe statt).

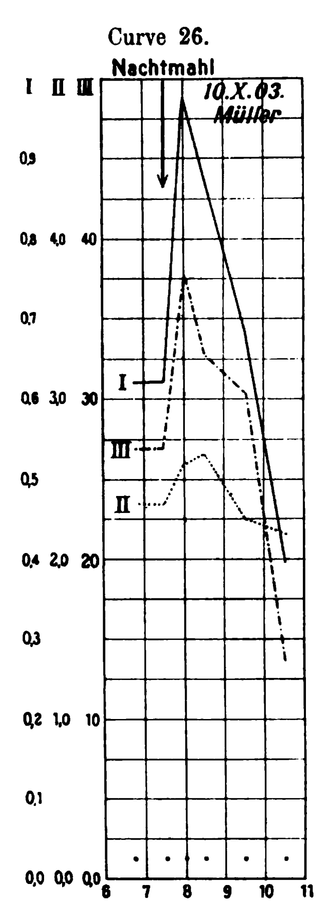
Harnportionen	Zeit der Ausscheidung des Harnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Specif. Gewicht des Harnes	Auf 1 Stunde berechnet werden ausgeschieden:				Auf 100 Gew.-Th. Stickstoffsubstanzen kommen Gew.-Th. ClNa	XXVI 10. X. 1903 Müller
				Aciditätsfact. in ccm $^1/_{10}$ N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatrium in g	Feste Bestandth. minus ClNa in g		
I.	6 h 45— 7 h 30	40,5	1025	25,4	53	0,621	2,34	26,6	—
II.	7 h 30 — 8 h	35	1023	32,4	69	0,970	2,58	37,6	7 h 30 Nachtmahl
III.	8 h — 8 h 30	35	1022,5	28,0	70	0,869	2,65	32,8	—
IV.	8 h 30— 9 h 30	60	1022	19,2	60	0,689	2,26	30,5	—
V.	9 h 30—10 h 30	42	1027	21,0	42	0,393	2,16	13,5	—

Harnportionen	Zeit der Ausscheidung des Harnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Specif. Gewicht des Harnes	Auf 1 Stunde berechnet werden ausgeschieden:				Auf 100 Gew.-Th. Stickstoffsubstanzen kommen Gew.-Th. ClNa	XXVII. 16. X. 1903 Müller
				Aciditätsfact. in ccm $^1/_{10}$ N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatrium in g	Feste Bestandth. minus ClNa in g		
I.	9 h 30—10 h	25	1022	20,0	50	0,550	1,91	28,8	—
II.	10 h —10 h 30	36	1014,5	14,4	72	0,404	1,91	20,9	—
III.	10 h 30—11 h	24	1016,5	14,8	48	0,337	1,43	23,7	11hNachtmahl
IV.	11 h —11 h 30	24	1021	17,3	48	0,495	1,75	28,3	—
V.	11 h 30—12 h	45	1025	15,6	30	0,195	1,67	7,1	—

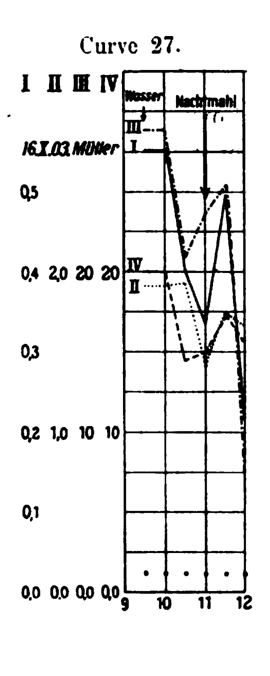
Unterbleibt das Nachtmahl, so unterbleibt auch der Anstieg in der Frühe. Dieser Anstieg ist also durch das Nachtmahl bedingt; die durch das Abendessen zugeführten Kochsalzwerthe werden demnach nicht in der Nacht, sondern erst am nächsten Morgen ausgeschieden. Dies zeigt



Curve 26.



Curve 27.



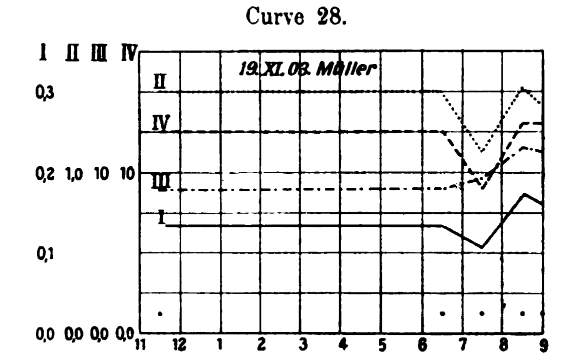
der Versuch vom 19. 11., wo die Nachtwerthe noch geringer sind als sonst und ein Ansteigen in der Frühe nur eben angedeutet ist; denn die absoluten und relativen Werthe des Morgens sind sehr niedrig und mit der gewöhnlichen Morgensteigerung nicht zu vergleichen.

Harnportionen	Zeit der Ausscheidung des Harnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Specif. Gewicht des Harnes	Auf 1 Stunde berechnet werden ausgeschieden: Aciditätsfact. in ccm $^{1}/_{10}$ N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatrium in g	Feste Bestandth. minus ClNa in g	Auf 100 Gew.-Th. Stickstoffsubstanzen kommen Gew.-Th. ClNa	XXVIII 19. XI. 1903 Müller
I.	11 h 30— 6 h 30	180	1028	12,5	26	0,134	1,50	8,9	—
II.	6 h 30— 7 h 30	22	1025	8,8	22	0,108	1,12	9,6	—
III.	7 h 30— 8 h 30	28	1026,5	13,0	28	0,174	1,52	11,8	—
IV.	8 h 30— 9 h	26	1027	13,0	26	0,161	1,41	11,4	—

Am Vortag 6 h Kaffee mit 2 Semmeln, kein Nachtm., kein F.

Wir kommen also zum Ergebniss, dass die Vormittagssteigerung der Chlorausfuhr fast vollständig von dem Nachtmahl des Vortages herrührt und zwar muss sie von der Darmresorption des Abendessens abhängen, die in der Nacht sehr verzögert ist.

Curve 28.



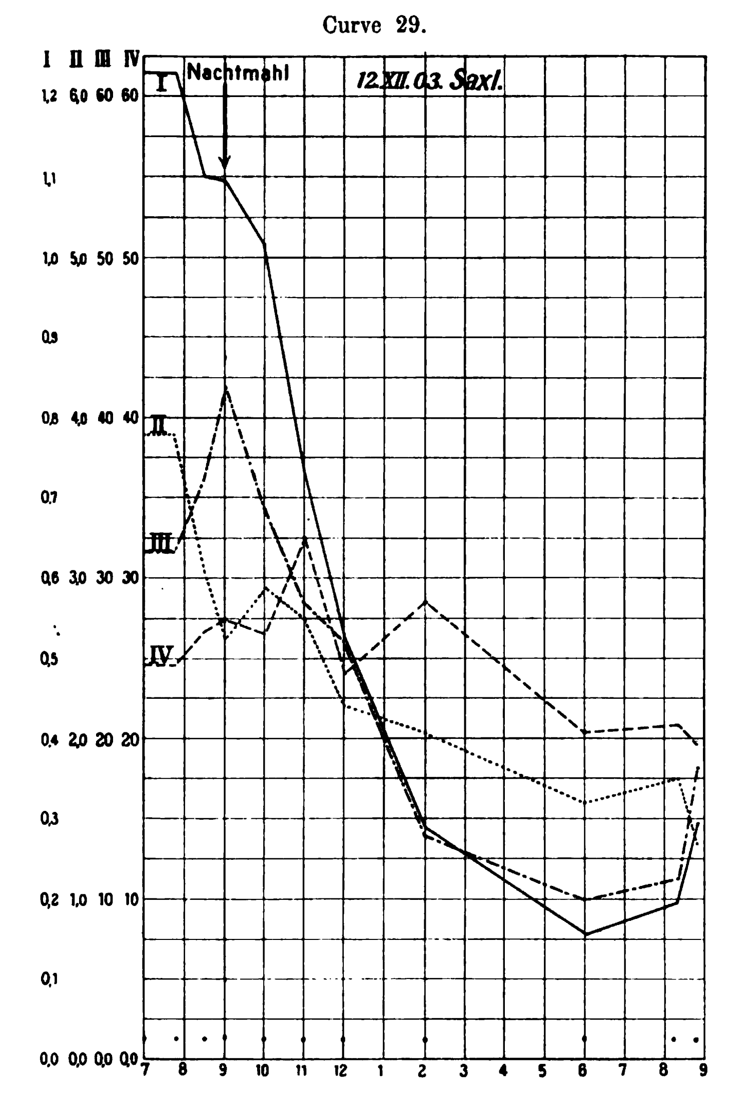
Dieser merkwürdige Umstand, dass die Schwankungen der Kochsalzausscheidung bei Nacht anders ausfallen als bei Tag, veranlasst, die Nachtwerthe genauer zu beobachten. Belege sind die Versuche I, XX, II, weiters der folgende:

Harnportionen	Zeit der Ausscheidung des Harnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Specif. Gewicht des Harnes	Auf 1 Stunde berechnet werden ausgeschieden:				Auf 100 Gew.-Th. Stickstoffsubstanzen kommen Gew.-Th. ClNa	XXIX. 12. XII. 1903 Saxl
				Aciditätsfact. in ccm $^1/_{10}$ N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatirum in g	Feste Bestandth. minus ClNa in g		
I.	7 h — 7 h 45	58	1024	24,6	77	1,229	3,89	31,6	—
II.	7 h 45— 8 h 30	50	1027,0	26.8	67	1,098	3,03	36,2	—
III.	8 h 30— 9 h	32	1026	27,4	64	1,095	2,62	41,8	8 h 30 Nachtmahl
IV.	9 h —10 h	63	1028	26,8	63	1,012	2,93	34,2	—
V·	10 h —11 h	56	1030	23,6	56	0,773	2,73	28,3	—
VI.	11 h —12 h	40	1031	24,2	40	0,567	2,20	25,8	—
VII.	12 h — 2 h	66	1032	14.8	33	0,286	2.06	13,9	—
VIII.	2 h — 6 h	90	1032	12,0	22.5	0,158	1,59	10,0	—
IX.	6 h — 8 h 15	32	1033	12,8	26	0,195	1,74	11,2	—
X.	8 h 15— 8 h 45	14	1030	18,9	28	0,295	1,58	18,0	—

Wir ersehen daraus: Der Nachtwerth ist niedrig, gleichviel zu welcher Zeit das Abendessen genommen wird. Sowohl Stickstoffausscheidung (Rosemann) als insbesondere die ClNa-Ausscheidung bleiben weit unter dem Durchschnitt des Tages (Hegar). Besonders niedrig sind auch die relativen Werthe der ClNa-Ausscheidung. Die Schwankungen während der Nacht sind unbedeutend und nicht ganz constant; das Minimum scheint zwischen 1 und 4 Uhr Nachts zu liegen. Die Mahlzeiten rufen in dem regelmässigen und gleichförmigen Ablauf der „Nachtcurve“ keine wesentlichen Aenderungen hervor. Wir können hier nur die oben angeführten Befunde wiederholen: Die Magenresorptionszacke tritt in der Chlorausscheidungscurve der Nacht unmittelbar nach der Mahlzeit fast regelmässig wohlausgeprägt auf. Die Einsenkung, die der HCl-Production im Magen entspricht, lässt sich aus der Reihe der niedrigen Nachtwerthe nicht herausdifferenciren. Es ist nur zu bemerken,



Curve 29.



dass das Absinken der Kochsalzwerthe im Harn früher eintritt, wenn die Mahlzeit früher genommen wird; dieser „Curventheil" ist uns ein Beweis dafür, dass sich auch die nächtliche HCl-Production zwar im Harn zur Geltung bringt, dass sie aber wie gesagt von den niedrigen Nachtwerthen sich nicht besonders abhebt. **Die Darmresorption der Chloride kommt erst am folgenden Vormittag in der bekannten Steigerung der Kochsalzausfuhr zur Geltung.** Dort summirt sie sich mit der durch das Frühstück bedingten Steigerung der Chlorcurve und bewirkt so, dass die Frühstücksverdauungsarbeit in der Regel im Harn nicht isolirt verfolgt werden kann.

8.

Nachdem die vorausgegangenen Ausführungen sich mit den Verhältnissen der Chlornatriumausscheidung beim gesunden Individuum beschäftigt haben, erübrigt es noch, den zeitlichen Verlauf der Chloraus-



scheidung in pathologischen Fällen zu besprechen, wobei ausdrücklich betont werden soll, dass auch in den pathologischen Fällen der zeitliche Verlauf der Kochsalzausscheidung hauptsächlich studirt wurde, während die tägliche Ausscheidungsmenge, die von anderen Beobachtern [Gluzinsky (35), Jaworsky (34), Moraczewský (23), Sticker (32), Schopf (24), Rosenthal (31), Bouveret (40)] besonders studirt wurde, nur in zweiter Hinsicht interessirte.

Da wir nun im zeitlichen Verlauf der Kochsalzausscheidung beim Gesunden eine Reihe von Beziehungen zwischen den Verdauungsvorgängen und der Kochsalzausscheidung im Harn feststellen konnten, richtete sich unser Hauptaugenmerk selbstverständlich darauf, diese Beziehungen zwischen den Vorgängen im Magendarmtract und der Nierensecretion auch beim Kranken festzustellen, eventuell deren Fehlen zu constatiren. Demgemäss zerfielen unsere Versuche in zwei Reihen. Die eine beschäftigte sich mit den Auscheidungs-, die andere mit den Verdauungsorganen.

Von mehreren Versuchen, die an Nierenkranken angestellt wurden, sei einer angeführt, da alle so ziemlich zu denselben Resultaten führten.

Harnportionen	Zeit der Ausscheidung des Harnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Specif. Gewicht des Harnes	Auf 1 Stunde berechnet werden ausgeschieden:				Auf 100 Gew.-Th. Stickstoffsubstanzen kommen Gew.-Th. ClNa	XXX. 16. XII. 1903 St.
				Aciditätsfact. in ccm $^1/_{10}$ N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatrium in g	Feste Bestandth. minus ClNa in g		
I.	8 h 15 — 6 h	2180	1009	67,2	224	1,417	3,09	45,8	—
II.	6 h — 8 h 15	87	1016	21,1	39	0,201	1,19	16,9	—
III.	8 h 15 - 10 h 30	195	1016	38,3	87	0,469	2,64	17,8	—
IV.	10 h 30 — 12 h	198	1014	50,0	132	0,680	3,45	19,7	12 h Mittagessen
V.	12 h — 2 h 30	307	1015	48,8	122	0,428	3,63	11,8	—
VI.	2 h 30 — 4 h	143	1013	25,6	85	0,551	1,89	29,2	—
VII.	4 h — 5 h	105	1019	44,1	105	0,763	3,70	20,7	—

Chronische Schrumpfniere.

Dieser Versuch zeigt, was den zeitlichen Verlauf der ClNa-Ausscheidung tagsüber anlangt, kein wesentlich differentes Verhalten gegenüber gesunden Individuen. Die Einsenkung der Chlorausscheidung, die der HCl-Production entspricht, ist deutlich ausgeprägt, wenn sie auch in ihren relativen Werthen etwas kürzer dauert. Die Steigerung, die der Darmresorption entspricht, ist gleichfalls deutlich zu erkennen. Eine „Magenresorptionssteigerung" können wir allerdings, wegen der zeitlichen Anordnung des Versuches, nicht erkennen.

Während aber der Verlauf der Tagesausscheidung dem beim Gesunden entspricht, zeigen die Nachtwerthe ein völlig geändertes Verhalten. Die absoluten und relativen Chlorwerthe des Nachtharns sind

Curve 30.

auffallend hoch, sie sind, im vollen Gegensatz zum Gesunden, **bei weitem** höher, als die Tageswerthe. Die Höhe der absoluten ClNa-Werthe lässt sich aus der von **Quincke** beschriebenen Thatsache erklären, dass die Secretionsthätigkeit der Niere bei chronischen Schrumpfnieren zur Nacht überhaupt gesteigert ist, indem nach **Quincke** die nächtlichen Harnmengen die täglichen um das 2—3 fache übersteigen.

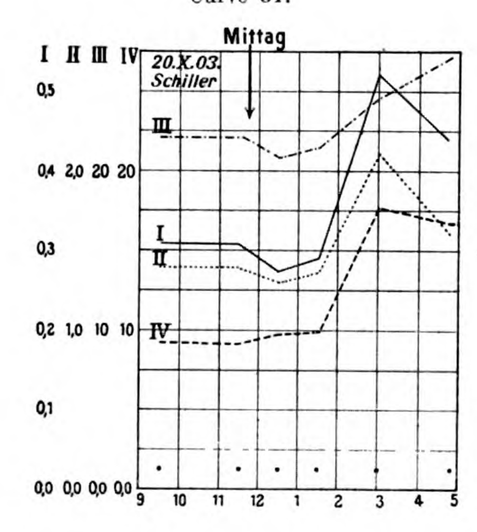
Wir wenden uns nun zu jenen Fällen, in denen pathologische Veränderungen im Magendarmtract bestehen, um zu constatiren, ob die kranke Magendarmverdauung einen anderen Einfluss auf die Kochsalz-

ausfuhr ausübe als die Secretions- und Resorptionsvorgänge im gesunden Verdauungscanal.

Es folgen zunächst zwei Versuche, die an einem Patienten mit infiltrirendem Carcinoma ventriculi mit completer Achylie angestellt wurden.

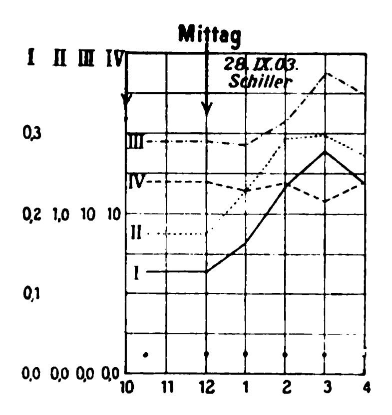
Harnportionen	Zeit der Ausscheidung des Harnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Specir. Gewicht des Harnes	Auf 1 Stunde berechnet werden ausgeschieden:				Auf 100 Gew.-Th. Stickstoffsubstanzen kommen Gew. Th. ClNa	XXXI. 20. X. 1903 Sch.
				Aciditätsfact. in ccm $^1/_{10}$ N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatrium in g	Feste Bestandth. minus ClNa in g		
I.	9 h 30—11 h 30	80	1019	9,2	40	0,309	1,39	22,2	—
II.	11 h 30—12 h 30	36	1019,5	9,7	36	0,270	1,30	20,8	11 h 45 Mittagessen
III.	12 h 30— 1 h 30	37	1020	10,0	37	0,290	1,36	21,3	—
IV.	1 h 30— 3 h	107	1016,5	17,7	71	0,516	2,10	24,5	—
V.	3 h — 4 h 45	105	1016	16,8	60	0.436	1,61	27,1	—

Curve 31.



Harnportionen	Zeit der Ausscheidung des Harnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Specif. Gewicht des Harnes	Auf 1 Stunde berechnet werden ausgeschieden:				Auf 100 Gew.-Th. Stickstoffsubstanzen kommen Gew.-Th. ClNa	XXXII. 28. IX. 1903 Sch.
				Aciditätsfact. in ccm $^1/_{10}$ N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatrium in g	Feste Bestandth. minus ClNa in g		
I.	10 h 30—12 h	26	1025	—	18	0,126	0,87	14,5	—
II.	12 h — 1 h	24	1024	—	24	0,164	1,13	14,3	12 h Mittagessen
III.	1 h — 2 h	33	1023	—	33	0,233	1,47	15,8	—
IV.	2 h — 3 h	44	1018	—	44	0,278	1.48	18,8	—
V.	3 h — 4 h	34	1021	—	34	0,239	1,37	17,5	—


Curve 32.



Beide Versuche zeigen zunächst niedrige Chlorausscheidungswerthe; besonders die relativen Werthe sind niedrig. Es entspricht das dem consumptiven Charakter des Krankheitsfalles: Der Factor N : ClNa — Friedrich Müller hat dies nachgewiesen — ändert sich zu Gunsten des N. Im zweiten Versuch sind die absoluten und relativen ClNa-Werthe noch geringer, entsprechend dem um mehr als 1 Monat vorgeschrittenen Krankheitsprocess. Was aber vielmehr interessiren muss, ist der zeitliche, der curvenmässige Verlauf der Ausscheidung. Hier zeigt sich in vollem Gegensatz zum Verhalten beim magengesunden Individuum, dass jene Einsenkung, die der HCl-Production entspricht, nicht eintritt.

In beiden Versuchen steigt die ClNa-Ausscheidung unmittelbar nach dem Essen langsam an.

Aus einer grösseren Zahl gleichartiger Versuche noch zwei weitere:

Harnportionen	Zeit der Ausscheidung des Harnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Specif. Gewicht des Harnes	Auf 1 Stunde berechnet werden ausgeschieden: Aciditätsfact. in ccm $^{1}/_{10}$ N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatrium in g	Feste Bestandth. minus ClNa in g	Auf 100 Gew.-Th. Stickstoffsubstanzen kommen Gew.-Th. ClNa	XXXIII. 2. XII. 1903 M.
I.	12 h 15 — 1 h	26	1035	14,7	35	0,492	2,25	21,8	12 h 45 Mittagessen
II.	1 h — 2 h	25	1033	11,5	25	0,357	1,48	24,1	—
III.	2 h — 3 h	24	1033,5	15,7	24	0,430	1,59	27,0	—
IV.	3 h — 4 h	64	1030	25,6	64	1,010	3,28	30,8	—
V.	4 h — 5 h	68	1024	25,8	68	1,068	2,58	41,4	—

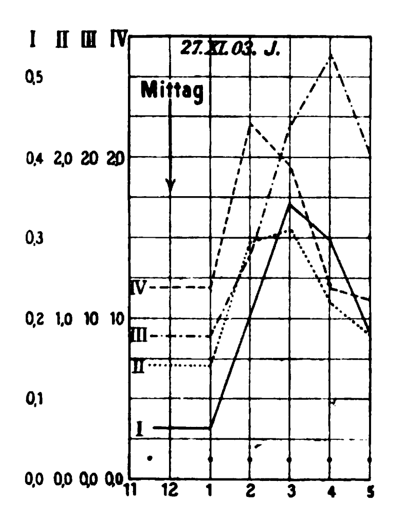
Achylie bei Tabes. Ges.-Acidität: 8; freie HCl = 0



Harnportionen	Zeit der Ausscheidung des Harnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Specif. Gewicht des Harnes	Auf 1 Stunde berechnet werden ausgeschieden: Aciditätsfact. in ccm $^1/_{10}$ N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatrium in g	Feste Bestandth. minus ClNa in g	Auf 100 Gew.-Th. Stickstoffsubstanzen kommen Gew.-Th. ClNa	XXXIV. 27. XII. 1903 J.
I.	11 h 30— 1 h	26,5	1019,5	11,9	18	0,063	0,72	8,7	—
II.	1 h — 2 h	38	1019,5	22,0	38	0,204	1,46	14,0	1 h Mittag
III.	2 h — 3 h	47	1018	19,4	47	0,341	1,55	22,0	—
IV.	3 h — 4 h	37	1017	11,8	37	0,295	1,11	26,5	—
V.	4 h — 5 h	28	1017	11,2	28	0,177	0,88	20,1	—

Carcin. ventric.

Curve 34.



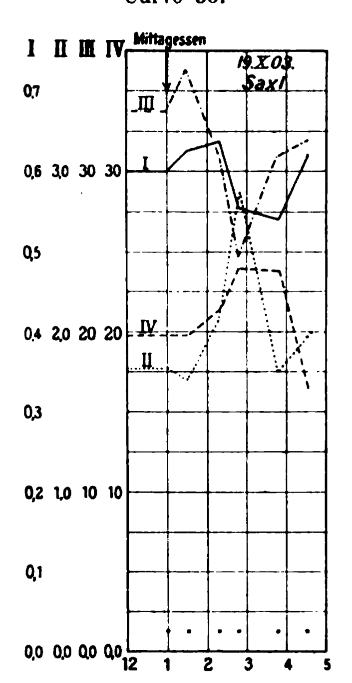
In beiden Versuchen fehlt entsprechend der mangelnden HCl-Bildung im Magen die beim Normalen auftretende Senkung der Chlorausscheidung. — Es sei nochmals darauf verwiesen, dass die absoluten und relativen Werthe bei dem consumptiven Process (Carcinoma ventriculi) sehr niedrig sind, bei der tabischen Achylie ungefähr normal.

Ausser diesen completen Achylien nahmen wir noch Gelegenheit, eine Hyposecretion an einem der Verfasser (Saxl) zu studiren. Dieser hatte keinerlei Beschwerden oder abnorme Erscheinungen von Seiten des Magens. Dennoch ergab die im Verlauf einiger Monate mehrfach wiederholte Ausheberung des Magens nach Probefrühstück ein Fehlen freier HCl bei einer Gesammtacidität von 25 Säuregraden; Pepsin positiv; im Ausgeheberten war viel Schleim; es handelte sich um einen Magenkatarrh mit starker Hyposecretion. — Es seien zunächst zwei Versuche angeführt:

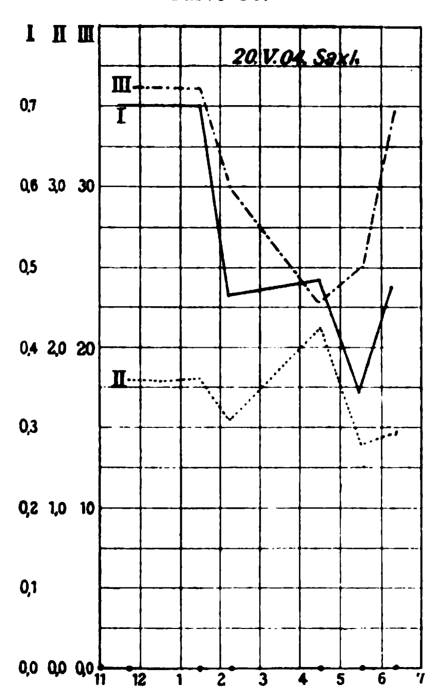


Harnportionen	Zeit der Ausscheidung des Harnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Specif. Gewicht des Harnes	Auf 1 Stunde berechnet werden ausgeschieden:				Auf 100 Gew.-Th. Stickstoffsubstanzen kommen Gew.-Th. ClNa	XXXV. 19. X. 1903 Saxl
				Aciditätsfact. in ccm 1/10 N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatrium in g	Feste Bestandth. minus ClNa in g		
I.	12 h — 1 h	45	1022,5	19,8	45	0,601	1,76	33,7	—
II.	1 h — 1 h 30	22,5	1023,5	19,8	45	0.623	1,70	36,2	1 h Mittagessen
III.	1 h 30 — 2 h 15	73	1017	21,2	97	0,635	20,8	31,2	—
IV.	2 h 15 — 2 h 45	133	1005	23,9	266	0,561	2,82	24,8	—
V.	2 h 45 — 3 h 45	66	1015,5	23,8	66	0,541	1,75	30,9	—
VI.	3 h 45 — 4 h 30	51	1017	16,3	68	0,621	1,96	31,7	—

Curve 35.



Curve 36.



Harnportionen	Zeit der Ausscheidung des Harnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Specif. Gewicht des Harnes	Auf 1 Stunde berechnet werden ausgeschieden:				Auf 100 Gew.-Th. Stickstoffsubstanzen kommen Gew.-Th. ClNa	XXXVI. 20. V. 1904 Saxl
				Aciditätsfact. in ccm 1/10 N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatrium in g	Feste Bestandth. minus ClNa in g		
I.	11 h 45 — 1 h 30	76	1025,5	—	44	0,701	1,81	36,0	—
II.	1 h 30 — 2 h 15	24	1028	—	32	0,464	1,54	30,0	1 h 30 Mittagessen
III.	2 h 15 — 4 h 30	100	1026,5	—	44	0,484	2,13	22,8	—
IV.	4 h 30 — 5 h 30	30	1026	—	30	0,344	1,40	24,8	—
V.	5 h 30 — 6 h 15	24	1027	—	32	0,495	1,43	34,7	—

Beide Versuchsreihen — die aus einer grossen Zahl ähnlicher herausgegriffen sind — zeigen ein übereinstimmendes und auf den ersten Blick merkwürdiges Verhalten. Die ausgeschiedenen Chlormengen sind ungefähr normal und auch der zeitliche Verlauf der Ausscheidung unterscheidet sich nicht wesentlich von der des Normalen. Die Einsenkung, die der normalen Magensaftproduction entspricht, ist in beiden Fällen, wenn auch nicht so „tief“ wie beim Magengesunden, so doch immerhin ganz deutlich ausgeprägt. — Die Erklärung dieses Verhaltens der Chlorausscheidung in diesem Falle dürfte in folgenden Gesichtspunkten zu suchen sein: Erstens ist die Magensaftproduction bei einem Magenkatarrh trotz der anscheinend so bedeutenden Hypacidität nicht so gering, als es die Aciditätswerthe nach Probefrühstück angeben, da ja unzweifelhaft ein grosser Theil der producirten HCl durch den Schleim neutralisirt wird. Zweitens muss man, wenn man diese beiden Versuche bei Magenkatarrh den oben angeführten bei echter Achylie gegenüber stellt, daran denken, dass in Fällen von echter Achylie vielleicht nicht jene bei gesunden Individuen zur Secretionszeit stattfindende Ansammlung von NaCl in der Magenschleimhaut, die von verschiedenen Autoren [zuletzt von L. Schwarz (55)] nachgewiesen wurde, statthat, während sie bei Magenkatarrh noch zu Stande kommt. Aus diesen beiden Gründen lassen sich die angeführten Erscheinungen erklären.

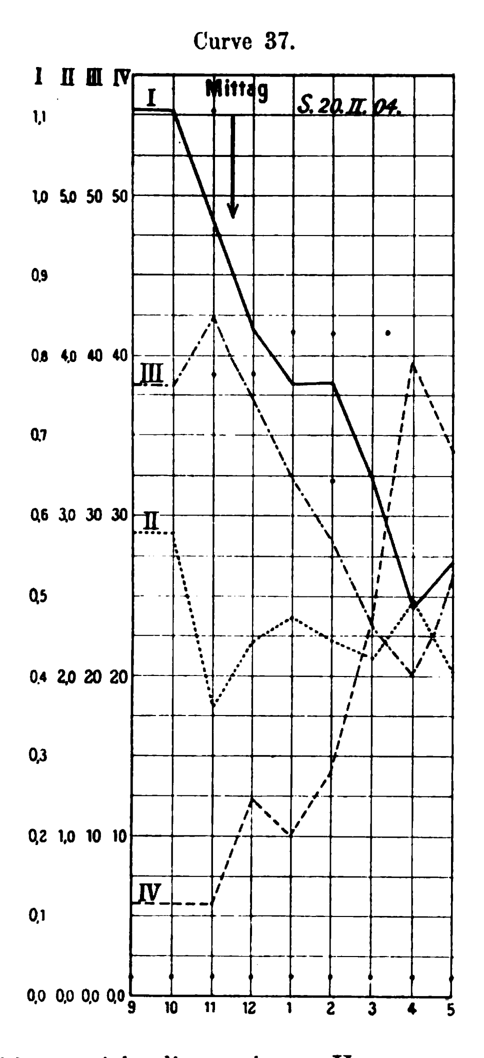
Versuch vom 20. 2. 04 wurde an einem Patienten mit typischen Hyperaciditätsbeschwerden angestellt. Die klinische Diagnose lautete auf Dyspepsia nervosa. Der Magenbefund ergab: Freie HCl: 2,4 pM. Gesammtacidität: 100. Motilität ungestört.

Harnportionen	Zeit der Ausscheidung des Harnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Specif. Gewicht des Harnes	Auf 1 Stunde berechnet werden ausgeschieden:				Auf 100 Gew.-Th Stickstoffsubstanzen kommen Gew.-Th. ClNa	XXXVII. 20. II. 1904 S.
				Aciditätsfact. in $^1/_{10}$ ccm N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatrium in g	Feste Bestandth. minus ClNa in g		
I.	9—10	120	1015	6	120	1,111	2,91	38,1	—
II.	10—11	65	1018	6	65	0,777	1,83	42,4	11h 30 Mittagessen
III.	11—12	70	1019,5	12	70	0,828	2,21	37,4	—
IV.	12— 1	65	1020,5	10	65	0,762	2,35	32,4	—
V.	1— 2	60	1021,5	14	60	0,657	2,23	28,6	—
VI.	2— 3	90	1013	24	90	0,585	2,12	22,8	—
VII.	3— 4	60	1022	40	60	0,492	2,46	20,0	—
VIII.	4— 5	50	1023	34	50	0,539	2,04	26,8	—

Die der Magensaftproduction entsprechende Einsenkung der Cl-Werthe ist in den absoluten und relativen Werthen sehr deutlich ausgeprägt. Auch hält die Einsenkung zeitlich sehr lange an.

Der nun folgende Versuch rührt von einem Kranken mit continuirlichem Magensaftfluss und Pylorusstenose (Gastroectasie) her. Aus der

Curve 37.

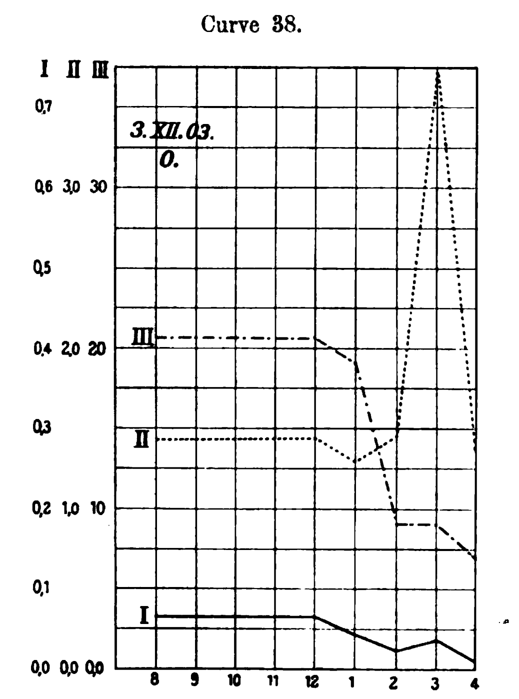


Pylorusstenose erklären sich die geringen Harnmengen, aus dem HCl-Verbrauch für die continuirliche Magensaftproduction die absolut und relativ äusserst niedrigen Chlorwerthe. Dennoch lässt sich auch in diesen an sich so niedrigen Werthen die postcoenale Einsenkung erkennen, die der um diese Zeit gesteigerten HCl-Production entspricht.

Harnportionen	Zeit der Ausscheidung des Harnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Specif. Gewicht des Harnes	Auf 1 Stunde berechnet werden ausgeschieden: Aciditätsfact. in ccm $^1/_{10}$ N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatrium in g	Feste Bestandth. minus ClNa in g	Auf 100 Gew.-Th. Stickstoffsubstanzen kommen Gew.-Th. ClNa	XXXVIII. 16. X. 1903 O.
I.	8—12	140	1032	—	35	0,065	2,43	2,6	—
II.	12— 1	31	1035	—	31	0,044	2,38	1,9	12 h Mittagess.
III.	1— 2	33	1033,5	—	33	0,023	2,45	0,9	—
IV.	2— 3	50	1033,5	—	50	0,035	3,70	0,9	—
V.	3— 4	20	1031	—	20	0,009	1,37	0,7	—



Curve 38.



Die Ergebnisse dieses Capitels dahin zusammenfassend, dass sich die normalen Verhältnisse der Kochsalzausscheidung im Harn zur Zeit der Magensaftproduction im Allgemeinen parallel einer pathologischen Aenderung der HCl-Secretion ändern, müssen wir uns noch die Frage vorlegen, inwiefern eine solche Aenderung im zeitlichen Verlauf der Chlorausscheidung praktisch dazu verwendet werden, pathologische Veränderungen der Magensaftproduction zu diagnosticiren. In dieser Hinsicht ist zu bemerken, dass, wie aus den oben angeführten Versuchen hervorgeht, das Fehlen der normal auftretenden Einsenkung der Cl-Werthe im Harn zur Zeit der HCl-Production für fehlende HCl-Production (bei completer Achylie, Magencarcinom) spricht; schwieriger dürfte es sein, andere weniger ausgesprochene Fälle von Hyposecretion oder Hypersecretion aus Störungen der Cl-Ausscheidung im Harn zu erkennen, da ja die beschriebene Einsenkung der normalen Cl-Ausfuhr weder in ihrer Tiefe, noch in ihrer zeitlichen Ausdehnung scharfe Grenzen gegen pathologische Fälle zulässt. So dürfte sich nur das völlige Fehlen der postcoenalen Einsenkung im oben angeführten Sinne zu diagnostischen Zwecken verwerthen lassen; wobei wir aber betonen möchten, dass die Zahl der von uns untersuchten pathologischen Fälle eine zu geringe ist, um ein abschliessendes Urtheil über die praktische Verwendbarkeit der angeführten Methode zu gewinnen. — Dasselbe gilt von dem Auftreten der Magen- und Darmresorptionssteigerung, deren zeitlicher Eintritt und Verlauf einerseits von der Magen- bezw. Darmresorption, andererseits aber von der Magenmotilität abhängt. Als Resorptionsprobe hätte diese Methode

den Vorzug, einen physiologischen Bestandtheil der Nahrung zu benutzen. Das zeitliche Eintreten der Darmresorption lässt Schlüsse auf die Magenmotilität zu.

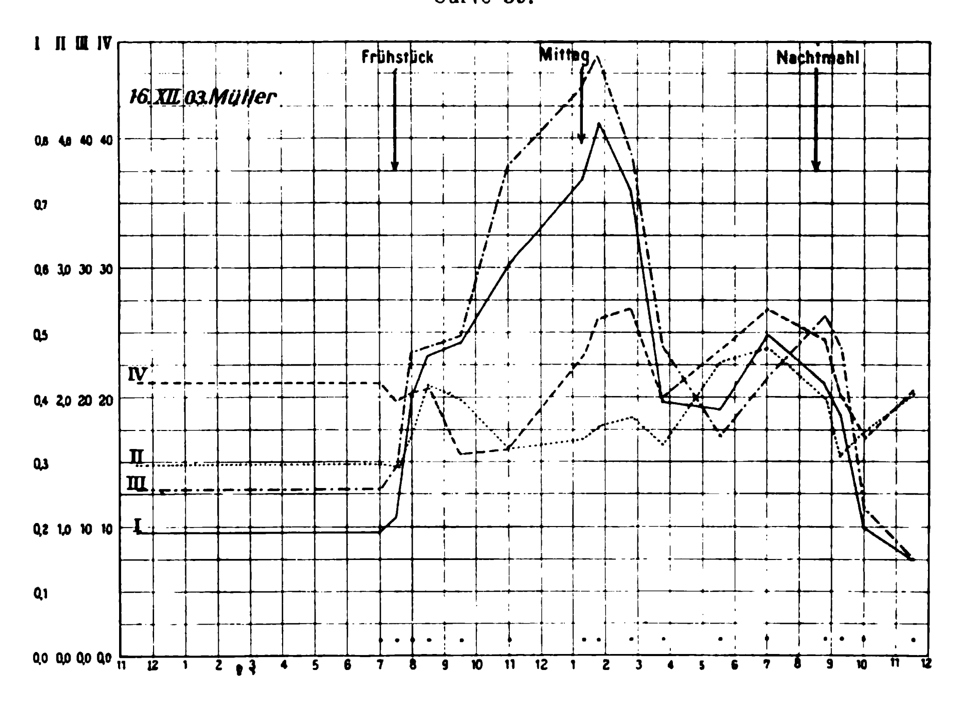
10.

Harnportionen	Zeit der Ausscheidung des Harnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Specif. Gewicht des Harnes	Auf 1 Stunde berechnet werden ausgeschieden:				Auf 100 Gew.-Th. Stickstoffsubstanzen kommen Gew.-Th. ClNa	XXXIX. 16. XII. 1903 Müller
				Aciditätsfact. in ccm $^1/_{10}$ N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatrium in g	Feste Bestandth. minus ClNa in g		
I.	11 h 30 — 7 h	225	1025	21,0	30	0,189	1,48	12,8	—
II.	7 h — 7 h 30	15	1025	19,8	30	0,211	1,46	14,5	—
III.	7 h 30 — 8 h	19	1025	20,1	38	0,400	1,72	23,2	7 h 30 Frühst.
IV.	8 h — 8 h 30	23	1024	20,7	46	0,463	2,01	23,0	—
V.	8 h 30 — 9 h 30	46	1024	15,6	46	0,485	1,98	24,6	—
VI.	9 h 30 — 11 h	62	1023,5	16,0	42	0,604	1,60	33,7	—
VII.	11 h — 1 h 15	103	1023,5	23,0	46	0,736	1,68	43,8	—
VIII.	1 h 15 — 1 h 45	25	1023,5	26 0	50	0,825	1,77	46,6	1 h 15 Mittagessen
IX.	1 h 45 — 2 h 45	45	1016	27,0	45	0,717	1,84	38,9	—
X.	2 h 45 — 3 h 45	31	1027,5	19,8	33	0,394	1,64	24,0	—
XI.	3 h 45 — 5 h 30	66	1031	23,6	38	0,383	2,25	17,0	—
XII.	5 h 30 — 7 h	62	1030	26,9	42	0,496	2,32	21,4	—
XIII.	7 h — 8 h 45	63	1030	24,5	36	0,422	1,99	26,2	—
XIV.	8 h 45 — 9 h 15	15	1029	19,8	30	0,373	1,57	23,8	8 h 45 Nachtm.
XV.	9 h 15 — 10 h	22	1030	16,8	29	0,197	1,74	11,5	—
XVI.	10 h — 11 h 30	52	1030	20,4	34	0,159	2,02	7,5	—

Harnportionen	Zeit der Ausscheidung des Harnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Specif. Gewicht des Harnes	Auf 1 Stunde berechnet werden ausgeschieden:				Auf 100 Gew.-Th. Stickstoffsubstanzen kommen Gew.-Th. ClNa	XL. 17. 12. 1903 Müller
				Aciditätsfact. in ccm $^1/_{10}$ N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatrium in g	Feste Bestandth. minus ClNa in g		
I.	11 h 30 — 7 h 30	235	1027,5	18,6	29	0,183	1,60	11,4	—
II.	7 h 30 — 8 h	19	1029	21,4	38	0,463	1,09	42,5	7 h 30 Frühst.
III.	8 h — 8 h 30	24	1027	21,2	48	0,585	2,30	25,0	—
IV.	8 h 30 — 9 h 30	43	1026	16,3	43	0,476	2,02	23,6	—
V.	9 h 30 — 11 h	73	1023,5	16,3	48	0,697	1,81	38,4	—
VI.	11 h — 1 h 15	106	1024	20,7	47	0,716	1,80	39,8	—
VII.	1 h 15 — 1 h 45	27	1022,5	24,8	54	0,816	1,89	43,2	1 h 15 Mittagessen
VIII.	1 h 45 — 2 h 45	56	1024	25,0	50	0,744	1,94	38,2	—
IX.	2 h 45 — 3 h 45	42	1029	22,7	42	0,551	2,17	25,4	—
X.	3 h 45 — 5 h 15	73	1027	22,5	49	0,552	2,44	21,4	—
XI.	5 h 15 — 7 h	152	1017	20,9	87	0,754	2,55	26,5	—
XII.	7 h — 8 h 45	143	1027	18,9	82	0,596	2,61	22,8	—
XIII.	8 h 45 — 9 h 15	20	1026	23,0	40	0,516	1,80	28,7	8 h 45 Nachtmahl
XIV.	9 h 15 — 10 h	25	1027,5	18,4	35	0,328	1,82	18,0	—
XV.	10 h — 11 h 30	46	1031	22,2	30	0,176	1,90	9,3	—

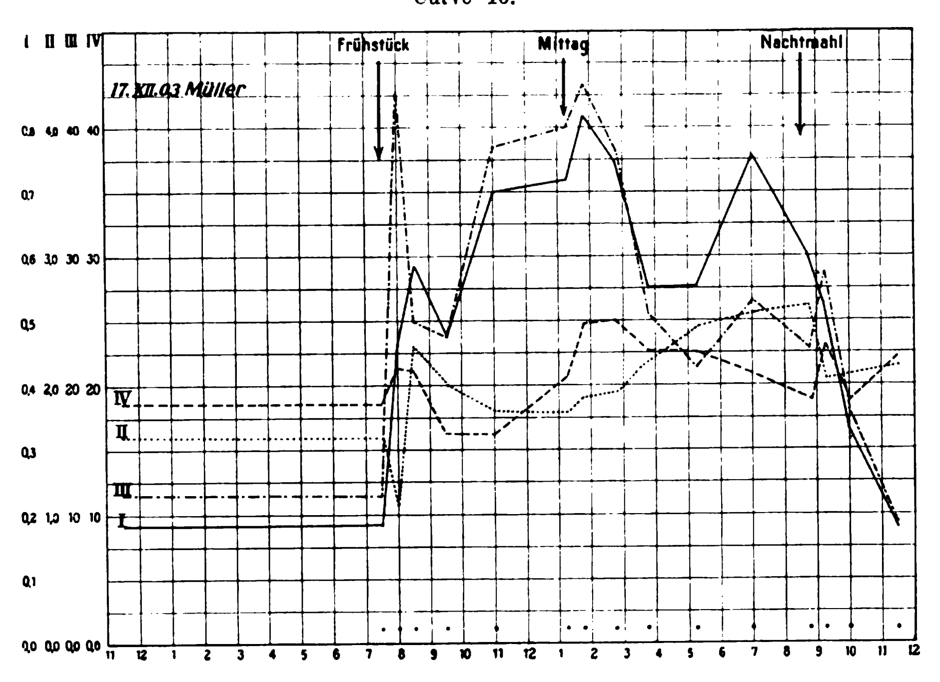
Harnportionen	Zeit der Ausscheidung des Harnes	Ausgeschied. Harnmenge in ccm	Specif. Gewicht des Harnes	Auf 1 Stunde berechnet werden ausgeschieden: Aciditätsfact. in ccm 1/10 N-Lauge	Harnmenge in ccm	Chlornatrium in g	Feste Bestandth. minus ClNa in g	Auf 100 Gew.-Th. Stickstoffsubstanzen kommen Gew.-Th. ClNa	XLI. 18. 12. 1903 Müller
I.	11 h 30— 7 h 30	240	1028	15,0	30	0,141	1,78	8,2	—
II.	7 h 30— 8 h	16	1028	15,4	32	0.292	1,85	15,7	7 h 30 Frühst.
III.	8 h — 8 h 30	20	1025	16,0	40	0,342	1,89	18,1	—
IV.	8 h 30— 9 h 30	110	1011	26,4	110	0,368	2,33	15,8	8 h 30 } 200 cm³
V.	9 h 30 - 11 h	189	1010,5	22,7	126	0,738	2,22	23,2	9 h 45 } H_2O
VI.	11 h — 1 h 15	113	1017,5	15,3	51	0,543	1,44	37,6	—
VII.	1 h 15— 1 h 45	43	1016	29,2	86	1,027	2,04	50,3	1 h 15 Mittagessen + 2 g NaCl
VIII.	1 h 45— 2 h 30	34	1019,5	18,0	45	0,500	1,46	34,3	—
IX.	2 h 30— 4 h	62	1020	21,0	37	0,384	1,60	23,5	—
X.	4 h — 5 h 45	70	1024	20,0	40	0.291	1,86	15,7	—
XI.	5 h 45— 7 h 30	95	1024,5	26,4	44	0,549	1,85	29,7	—
XII.	7 h 30— 8 h	20	1024,5	22,9	52	0,633	2,15	29,5	7 h 30 Nachtm.
XIII.	8 h —10 h	120	1025,5	26,4	60	0,583	2,57	22,7	—

Curve 39.

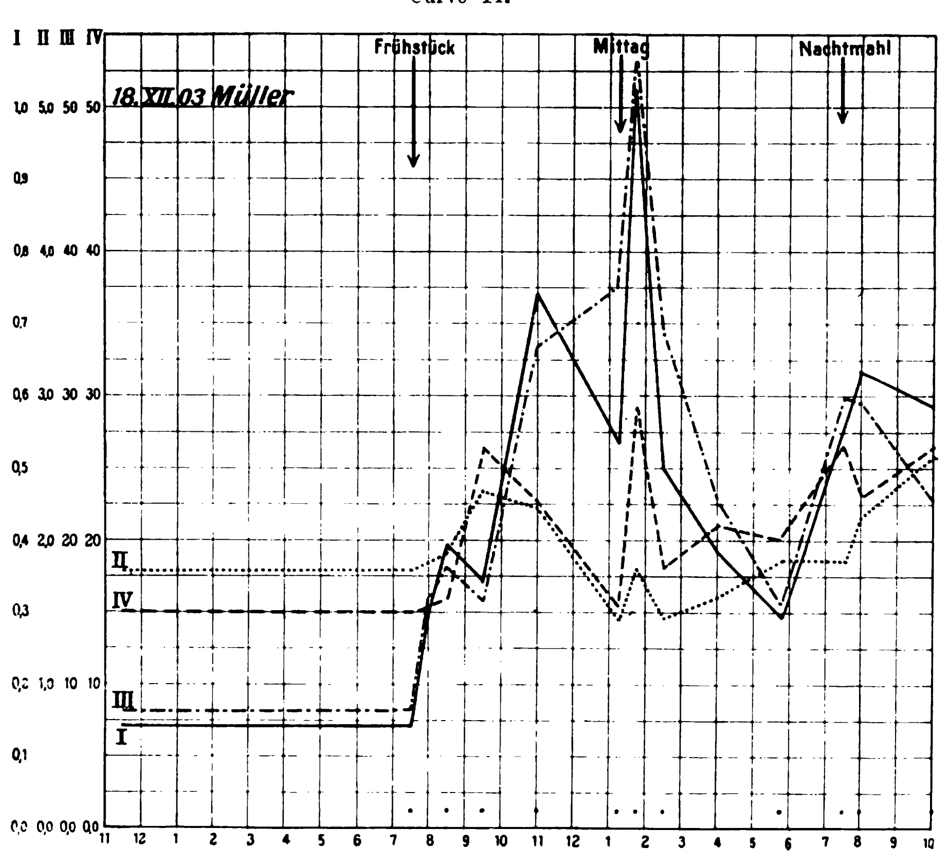


Anhangsweise seien hier noch 3 Versuchsreihen wiedergegeben, in denen festgestellt werden sollte, ob die Cl-Ausfuhr bei ein- und demselben Individuum an verschiedenen Tagen unter nahezu gleichen Lebensbedingungen denselben Verlauf zeigt, nicht nur was den zeitlichen Ablauf, sondern auch was die Höhe der jeweilig ausgeschiedenen


Curve 40.



Curve 41.



Cl-Mengen anlangt. Die Versuche XXXIX, XL, XLI wurden unter völlig gleicher Nahrungsaufnahme und nahezu gleichen sonstigen Lebensbedingungen (Arbeit, Schlaf etc.) angestellt. Die drei Versuchsreihen zeigen in ihren einzelnen Werthen fast völlige Uebereinstimmung[1]. In dieser Uebereinstimmung der ClNa-Ausscheidung an verschiedenen Tagen liegt neuerdings ein Beweis für die eingangs behauptete Präcision, mit der der Chlorstoffwechsel arbeitet.

Zum Schlusse obliegt uns noch die Pflicht, unserm hochverehrten Chef, dem Vorstande der I. Medicinischen Klinik, Herrn Hofrath Nothnagel für die Ueberlassung des klinischen Materials unseren ergebensten Dank auszusprechen.

Literatur.

1) Hegar, Ueber die Ausscheidung der Chlorverbindungen durch den Harn. Diss. Giessen. 1852. (Citirt nach Neubauer und Vogel. 1890.) — 2) Bidder und Schmidt, Verdauungssäfte. 1852. (Citirt nach J. Forster.) — 3) J. Forster, Versuche über die Bedeutung der Aschebestandtheile in der Nahrung. Zeitschrift f. Biologie. IX. — 4) Munk, Berliner klin. Wochenschrift. 1887. — 5) C. Voit, Untersuchungen über den Einfluss des NaCl. München. 1860. — 6) Walter Straub, Ueber den Einfluss des Kochsalzes auf die Eiweisszersetzung. Zeitschrift f. Biologie. XXXVII. — 7) E. Biernatzky, Zeitschrift f. klin. Medicin. XIX. Suppl. Ueber den Einfluss der subcutan eingeführten grossen Mengen von 0,7 proc. Kochsalzlösung auf das Blut und die Harnsecretion. — 8) A. Kast, Ueber die Beziehung der Chlorausscheidung zum Gesammtstoffwechsel. Zeitschr. f. physiologische Chemie. 1888. — 9) Krummacher, Ueber den Einfluss subcutaner ClNa-Injection auf die Eiweisszersetzung. Münchener med. Wochenschrift. 1887. — 10) Dubelir, Zeitschrift f. Biologie. XXVIII. — 11) W. H. Thompson, Diuretische Wirkungen kleiner Quantitäten physiologischer Kochsalzlösungen. (Citirt nach Maly's Jahresbericht über die Fortschritte der Thierchemie. 1899.) — 12) M. Gruber, Einfluss des Wassers und des NaCl auf den Stoffwechsel. Maly's Jahresberichte. 1900. — 13) Asher, Ueber Diurese. Vortrag, gehalten auf der Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte. 1903. — 14) Hanke und Spiro, Ueber die diuretische Wirksamkeit der dem Blute isotonischen Kochsalzlösung. Hofmeister's Beiträge. II. — 15) W. Filehne, Beiträge zur Diurese. Pflüger's Archiv. 21. — 16) v. Bunge, Lehrbuch der physiologischen und pathologischen Chemie. 1898. — 17) Frederique, Ueber die physiologische Bedeutung des NaCl. Maly's Jahresberichte. 1897. — 18) Lehmann, Analyse des Harns. 1890. (Citirt nach Neubauer und Vogel.) — 19) Redtenbacher, Ueber das Verhalten der Chloride im Harn. Zeitschr. d. k. k. Ges. der Aerzte zu Wien. 1850. — 20) F. Röhmann, Ueber die Ausscheidung der Chloride im Fieber. Zeitschrift für klin. Medicin. Bd. I. — 21) F. Howitz, Ueber das Verhalten der Chlorverbindungen im Harn. Schmidt's Jahrb. Bd. 95. — 22) E.

1) Nur am 3. Versuchstage wurden am Vormittag 200 ccm Wasser genommen, weswegen die Vormittagswerthe gegenüber den früheren Werthen etwas geändert erscheinen. Ferner wurde am letzten Versuchstage 2 g NaCl beim Mittagessen in Oblaten genommen, daher die auffallend hohe Resorptionszacke.



Hutschison, Chloride metabolism in pneumonia and acute fevers. Journal of pathology and bacteriology V. — 23) v. Moraczewsky, Ueber den Chlor- und Phosphorgehalt bei Krebskranken. Virchow's Archiv. Bd. 89. — 24) A. Schopf, Ueber die Ausscheidung der Chloride bei Carcinomatösen. — 25) v. Mering, Verhandlungen des XII. Congresses f. Innere Medicin. — 26) Haidenhain, Hermann's Handbuch der Physiologie. V, I. Th. — 27) M. Nencky und Schoumanov-Simanovsky, Studien über das Chlor und die Halogene im Thierkörper. Arch. f. exper. Pathologie. XXXIV. — 28) A. Cahn, Die Magenverdauung im Chlorhunger. Zeitschrift für physiolog. Chemie. X. — 29) Maly, Zeitschrift f. physiolog. Chemie. Bd. I. — 30) Köppe, Physikalische Chemie in der Medicin. Wien. 1900. — 31) Rosenthal, Berl. klin. Wochenschrift. 1887. — 32) J. Sticker, Ueber den Einfluss der Magensaftabsonderung auf den Chlorgehalt des Harns. Berl. klin. Wochenschr. 1887. — 33) J. Sticker u. Hübner, Zeitschrift f. klin. Medicin. Bd. XII. — 34) Gluzinsky u. Jaworsky, Münch. klin. Wochenschrift. 1887. — 35) L. F. Gluzinsky, Ueber das Verhalten der Chloride bei Magenkrankheiten. Berl. klin. Wochenschr. 1887. — 36) R. Rosemann, Ueber den Verlauf der Stickstoffausscheidung. Pflüger's Arch. Bd. 65. — 37) B. Tschlenoff, Der zeitliche Ablauf der Stickstoffausscheidung im Harn. Correspondenzblatt f. Schweizer Aerzte. — 38) Neumeister, Lehrbuch der physiolog. Chemie. 1897. — 39) Pawlow, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. 1898. — 40) L. Bouveret, Le rapport de chlorures. Revue de médecine. 1891. No. 7. — 41) Sahli, Lehrb. der klinischen Untersuchungsmethoden. 1902. — 42) Tigerstedt, Lehrbuch der Physiologie. 1900. — 43) Beneke, Grundlinien des pathologischen Stoffwechsels. Berlin. 1874. — 44) Maly, Liebig's Annalen. CLXXIII. — 45) Linossier, Wechselbeziehungen zwischen dem Säuregehalt des Magensaftes und des Harns. Le médecin. 1896. — 46) H. Quincke, Jahresbericht der Thierchemie. IV. S. 241. — 47) Friedberger, Ueber das Verhalten des Urins bei Erkrankungen des Magens. D. Arch. f. klin. Medicin. Bd. 65. — 48) Bönninger, Ueber den Einfluss des Kochsalzes auf die Magenverdauung. Münchener med. Wochenschrift. 1904. — 49) J. Brandl, Ueber Resorption und Secretion im Magen. Zeitschrift f. Biologie. XXIX. — 50) Schüle, In wie weit stimmen die Experimente von Pawlow am Hunde mit den Befunden am normalen menschlichen Magen überein? Deutsches Arch. f. klin. Medicin. 1901. — 51) Schüle, Ueber die Beeinflussung der HCl-Curve durch die Qualität der Nahrung. Deutsches Arch. f. klin. Medicin. 1901. — 52) A. Hoffmann, Ueber die Ausscheidung der Chloride bei Nierenentzündung und deren Zusammenhang mit urämischen Zuständen. (Citirt n. Maly's Jahresberichten. 1898.) — 53) v. Noorden, Pathologie des Stoffwechsels. 1893. — 54) Fr. Müller, Ztschr. f. klin. Medicin. XVI. — 55) Leo Schwarz, Zur Theorie der Säurebildung in der Magenschleimhaut. Hofmeister's Beiträge. 1903. — 56) Müller u. Saxl, Ueber die Chlorausscheidung und ihre Beziehungen zur Verdauung. Centralbl. f. Phys. 1903. (Vorläufige Mittheilung.)



XXXVIII.

Kritiken und Referate.

R. Oestreich u. O. de la Camp, Anatomie und physikalische Untersuchungsmethoden. Berlin 1905. S. Karger's Verlag.

Eine anatomisch-klinische Studie nennen die Verff. das vorliegende Buch, in welchem das zusammenfassend dargestellt werden soll, „was der anatomische Befund direct physikalisch uns wissen lässt". Damit sind ja der Darstellung an und für sich schon gewisse Grenzen gezogen, insofern, als die physikalischen Untersuchungsmethoden nur soweit berücksichtigt werden können, als sie die Erkenntniss des anatomischen Zustands ermöglichen. Function und functionelle Zustandsänderungen, jener andere wichtige Gesichtspunkt unserer klinischen Diagnose, musste demnach in dieser Bearbeitung wegfallen. Darum wird auch der, welcher ein physikalisch-diagnostisches Compendium im gewöhnlichen Sinne darin sucht, nicht finden was er erwartet. Es ist eben kein Lehrbuch, sondern eine originelle klinisch-anatomische Studie, die viel eigene Arbeit und selbständiges Denken entwickelt. Entsprechend der Arbeitsrichtung des mit dem Anatomen zu gemeinsamer Arbeit verbundenen Klinikers, sind neben den bekannteren physikalischen Untersuchungsmethoden besonders die radiologischen Gesichtspunkte der anatomischen Diagnostik mit Liebe und Sorgfalt ausgeführt und basiren z. Th. auf sehr sorgfältiger und neuer Versuchsanorduung. Da ist z. B. der Nadelversuch zu nennen, der durch Einstechen von langen Nadeln an der Leiche die Componenten der auf dem Moritz'schen Tisch gewonnenen orthodiagraphischen Herzgefässsilhouette sicherstellt, nachdem die Lungen durch ein Trachealcanülengebläse wieder soweit lufthaltig gepumpt sind, dass sich die Herzgrenzen klar abzeichnen. Bemerkenswerther Weise stak z. B. unter 5 versenkten Nadeln diejenige, welche den vieldiscutirten sog. mittleren linken Bogen getroffen hatte, mitten in der Pulmonalis!

Fernerhin sei auf das interessante und originelle Verfahren hingewiesen, durch welches die Verff. eine sichere objective Grundlage für die Deutung des Skiagramms der Körperhöhlen, vornehmlich der Brusthöhlen geschaffen haben. Sie haben zu diesem Zweck in mühevoller Weise Frontalserienschnitte durch den gefrorenen Leichenrumpf gelegt, dann die Organe des formalingehärteten Schnitts mit weichem Bleidraht umgeben und die Schnitte nachdem wieder aufeinandergepasst. Dadurch waren sie dann in der Lage, sowohl die Betheiligung der Organe an der Bildung des Schattenrands, als auch dessen Tiefenlage einwandsfrei festzustellen. Uebereinstimmend hat sich daraus für die Deutung des Mittelschattens ergeben, dass bei dorsoventraler Durchleuchtung die rechte Grenze desselben von der Vena cava sup. und dem rechten Vorhof gebildet wird, die linke vom Aortenbogen und dem Anfang der Aorta descendens, ferner dem linken Rand des linken Vorhofs, der Pulmonalis und dem linken Ventrikel. Auf weitere interessante Einzelheiten der inhaltreichen Studie, z. B. das Kleinerwerden des Herzens im Orthodiagramm beim Valsalva'schen Versuch u. a. m. kann ich hier nicht eingehen; ich bin überzeugt, dass der Erfahrene auf diesem Gebiete das Erscheinen dieser anregenden Studie mit Freude begrüssen wird, und dass sie dem denkenden Lernenden das Verständniss unserer immer vielseitigeren physikalischen Untersuchungsmethoden erleichtert.

F. Umber-Altona.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.





DATE DUE SLIP
UNIVERSITY OF CALIFORNIA MEDICAL SCHOOL LIBRARY
THIS BOOK IS DUE ON THE LAST DATE STAMPED BELOW
2m-8,'21



v.56 Zeitschrift für klinische
1905 Medicin.
9094
9094
Library of the
Universit
and Hospitals

